

PCT

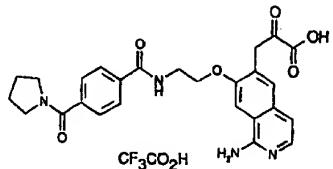
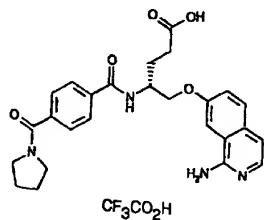
世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07D 217/24, 401/12, 401/14, A61K 31/47	A1	(11) 国際公開番号 <b>WO99/47503</b>
		(43) 国際公開日 1999年9月23日(23.09.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/01309		(74) 代理人 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP)
(22) 国際出願日 1999年3月17日(17.03.99)		
(30) 優先権データ 特願平10/70771 特願平10/197133	JP JP	(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.)(JP/JP) 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo, (JP)		
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 中川忠清(NAKAGAWA, Tadakiyo)(JP/JP) 牧野真吾(MAKINO, Shingo)(JP/JP) 鷲和之(SAGI, Kazuyuki)(JP/JP) 高柳 大(TAKAYANAGI, Masaru)(JP/JP) 柄原孝志(KAYAHARA, Takashi)(JP/JP) 竹花俊二(TAKEHANA, Shunji)(JP/JP) 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 中央研究所内 Kanagawa, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title: AMINOISOQUINOLINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称 アミノイソキノリン誘導体

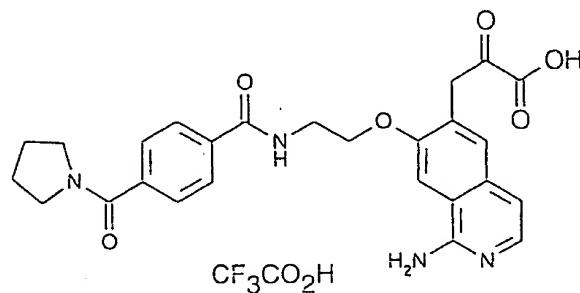
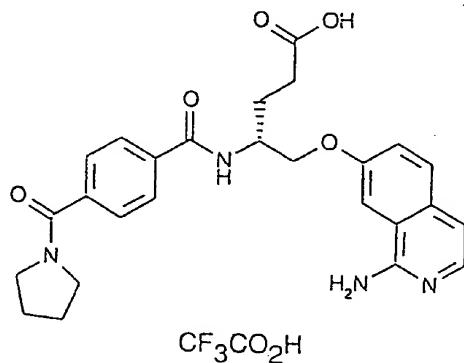


## (57) Abstract

Aminoisoquinoline derivatives represented by formulae (I and II), analogs thereof or pharmaceutically acceptable salts of the same. Because of having excellent inhibitory effects on activated blood coagulation factor X, these compounds are useful as active ingredients in anticoagulants or preventives/remedies for thrombosis or embolism.

(57)要約

下記の式で表されるアミノイソキノリン誘導体、その類縁体又はその医薬的に許容しうる塩を提供する。これらの化合物は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有し、抗血液凝固剤または血栓もしくは塞栓の予防、治療剤の有効成分として有用である。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	SD スーダン
AL アルベニア	EE エストニア	LC セントルシア	SG スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	L1 リヒテンシュタイン	S1 シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SK スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LR スリベリア	SL スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SN シエラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	S2 セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	T2 スワジ兰
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	TG トーゴ
BF ブルザナ・ファン	GH ガーナ	MC モナコ	TJ タジキスタン
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドバ	TZ タンザニア
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルコメニスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサオ	MK マケドニア田ユーログスラヴィア	TR トルコ
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	ML マリ	TI トリニダッド・トバゴ
CA カナダ	HR クロアチア	MN モンゴル	UG クラブナウ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MR モーリタニア	US ウガンダ
CG コンゴー	ID インドネシア	MW マラウイ	UZ 米国
CH スイス	IE アイルランド	MX メキシコ	VN ウズベキスタン
C1 コートジボアール	IL イスラエル	NE ニジェール	YU ギエトナム
CM カメルーン	IN インド	NL オランダ	ZU ユーロスラビア
CN 中国	IS アイスランド	NO ノルウェー	ZW 南アフリカ共和国
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NZ ニュージーランド	
CU キューバ	JP 日本	P1 ポーランド	
CY キプロス	KE ケニア	PT ポルトガル	
CZ チェコ	KG キルギスタン	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	RU ロシア	
DK デンマーク	KR 韓国		

## 明細書

### アミノイソキノリン誘導体

#### 発明の背景

本発明は活性化血液凝固第X因子を阻害して強力な抗凝固作用を示す経口投与可能な新規アミノイソキノリン誘導体及びそれらを有効成分として含有する血液凝固抑制剤又は血栓若しくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防・治療剤に関するものである。適応する前記疾病として例えば脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作（TIA）、くも膜下出血（血管れん縮）等の脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓溶解等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓等の肺血管障害における疾病、末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、さらに人工血管術及び人工弁置換後の血栓形成、冠動脈バイパス術後における再閉塞及び再狭窄、経皮的経管式冠動脈形成術（PTCA）または経皮的経管式冠動脈再開通療法（PTCR）等の血行再建後の再閉塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成などが挙げられる。

生活習慣の欧米化、人口の高齢化などに伴い、心筋梗塞、脳血栓症、末梢動脈血栓症をはじめとする血栓塞栓性疾患は年々増加する傾向にあり、その治療の社会的重要性はますます高まっている。抗血液凝固療法は、線溶療法及び抗血小板療法とともに血栓症の治療及び予防における内科的治療法の一端を担っている。

従来、血栓形成抑制剤として抗トロンビン剤の開発が行われてきたが、トロンビンは凝固反応の最終段階であるフィブリノーゲンのフィブリンへの活性化を司るばかりでなく、血小板の活性化及び凝集にも深く関与していることから、その阻害は出血傾向をきたす危険のあることが知られていた。また、経口投与でのbioavailabilityが低く、現在のところ経口投与可能なトロンビン阻害剤は上市さ

れていない。

活性化血液凝固第X因子は外因系及び内因系凝固カスケード反応の合流点に位置し、トロンピンよりも上流に位置するため、本因子の阻害はトロンピン阻害よりも効率的にかつ、特異的に凝固系を阻害できる可能性がある [Tidwell, R.; Webster, W. P.; Shaver, S. R.; Geratz, J. D. トロンボシリサーチ (THROMBOSIS RESEARCH) 19巻、339-349ページ、1980年]。

#### 発明の開示

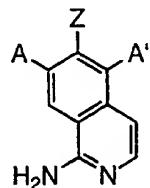
本発明は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有する化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、経口投与可能な活性化血液凝固第X因子に特異的な阻害作用を有する化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、上記化合物を含有する抗血液凝固剤または血栓もしくは塞栓の予防、治療剤を提供することを目的とする。

本発明者らは、前記実状を鑑み、種々研究を行った結果、ある特定の新規アミノイソキノリン誘導体が優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を示し、血栓・塞栓に基づく種々の疾病的予防並びに治療薬として有用であることを見いだし、本発明を完成させるに到った。

すなわち本発明は、下記一般式(1)で示されるアミノイソキノリン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩を提供する。



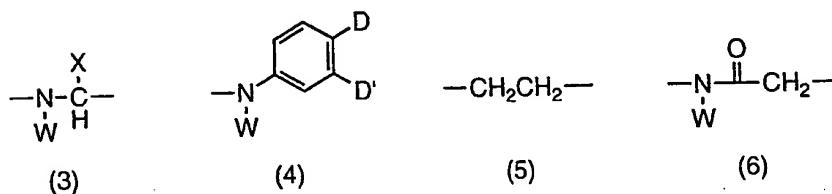
(1)

一般式（1）中、Aは下式（2）の有機基を示し、A'は水素原子を示すか、  
または、A'は下式（2）の有機基を示し、Aは水素原子を示す。

V-L-Y-

(2)

式（2）中、Lは下式（3）から（6）のいずれかの有機基を示す。



式（3）、（4）、（6）中、Wは、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、  
炭素数4～10のアリール基、炭素数5～12のアラルキル基もしくは炭素数2  
～4のカルボキシアルキルスルホニル基を示す。

Wとしては例えば、水素原子、メチル基、ベンジル基などが挙げられる。

式（4）中、D又はD'いずれか一方が式（2）中のYとの結合を示し、もう  
一方が水素原子を示す。

式（3）中、Xは、水素原子、カルボキシル基、炭素数1～3のアルコキシカルボニル基または置換基を有していてもよい炭素数1～3のアルキル基もしくは置換基を有していてもよいベンジル基を示し、置換基を有する場合の置換基としてはカルボキシル基、炭素数2～10のアルコキシカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニルオキシ基、ビペリジルオキシ基、炭素数6～10のイミノアルキルビペリジルオキシ基、炭素数6～8のビペリジルアルキル基、炭素数7～11のイミノアルキルビペリジルアルキル基、炭素数8～15のアルコキシカルボニルビペリジルアルキル基、ピロリジルオキシ基、炭素数5～9のイミノアルキルピロリジル

オキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、アミジノ基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、ヒドロキシル基、ハロゲノ基、インドリル基もしくは炭素数1～5のアルキル基があげられる。

また式(3)中、XとWは結合して環を構成してもよく、この場合-W-X-はエチレン基、トリメチレン基、もしくはテトラメチレン基を示す。

Lが式(3)から(5)のいずれかの有機基の場合、Vは、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルカンスルホニル基、置換基を有していてもよいベンゾイル、ベンゼンスルホニル、2-ナフタレンスルホニル、シンナモイル、ビペリジンカルボニル、フェニルアセチル、ピリジンカルボニル、チオフェンカルボニル、フェニルチオカルボニルもしくはベンズイミドイル基を示す。

Lが式(6)の有機基の場合、Vは置換基を有しても良い炭素数4から10のアリール基を示す。

Lが式(3)～(6)のいずれかの有機基の場合において、Vが置換基を有する場合の置換基としては、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミジノ基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数4～7のトリアルキルアミジノ基、炭素数1～8のアシリル基、ハロゲノ基、アミノ基、炭素数1～6のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数4～6のアリールアミノ基、炭素数2～7のアルコキシカルボニルアミノ基、炭素数1～3のアミノアルキル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、炭素数4～10のN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基、ビペリジルオキシ基、炭素数6～9のアシリルビペリジルオキシ基、炭素数6～10のイミノアルキルビペリジルオキシ基、炭素数8～14のアルコキシカルボニルビペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数5～9のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、炭素数

2～7のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数3～8のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数3～7のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～8のアルコキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～10のアリール基、炭素数6～12のアリールアルケニル基、炭素数1～10のアルコキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、炭素数3～8のアルキル基、炭素数4～10のアリールスルホニル基、炭素数5～12のアリールアルキル基、ビペラジンカルボニル基、炭素数7～10のイミノアルキルビペラジンカルボニル基、ビペラジンスルホニル基、炭素数6～9のイミノアルキルビペラジンスルホニル基、炭素数6～9のビペリジルアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルビペリジルアルキル基、炭素数6～9のビペリジデンアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルビペリジデンアルキル基、グアニジノ基、ホスホノ基、炭素数2～9のジアルコキシホスホリル基、炭素数1～4のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基または炭素数3～5のジアルキルグアジニノ基が挙げられる。

式(2)中、Yは下式(7)～(13)のいずれかを示す。

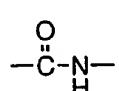


(7)

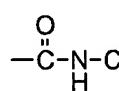
(8)

(9)

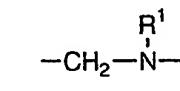
(10)



(11)



(12)

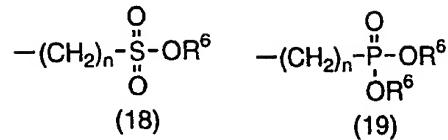
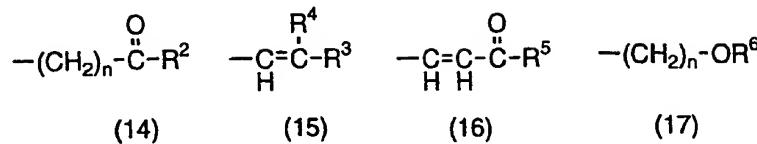


(13)

式(7)、(8)中、nは1または2の整数を示し、式(13)中、R<sup>1</sup>は水素原子、炭素数2～7のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数3～8のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数3～7のヒドロキシカルボニルアルケニル基などが挙げられる。

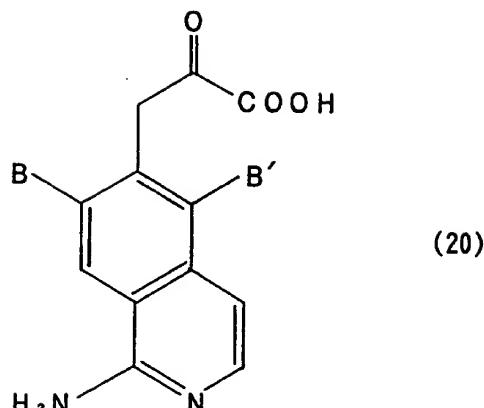
Zは水素原子、炭素数1～6のアルキル基、ハログノ基、アミノ基または下式

(14) ~ (19) のいずれかを示す。



(式 (14)、(17) ~ (19) 中、nは0~3の整数を示し、式 (14) 中、  
 $R^2$  は、ヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基、炭素数2~7のアルコキ  
 シカルボニル基、炭素数4~10のアリール基、炭素数1~3のアルコキシル基、  
 炭素数5~12のアラルキル基を示す。式 (15) 中、 $R^3$  は、カルボキシル基  
 、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基、炭素数4~10のアリール基、炭素  
 数1~3のアルコキシル基、炭素数5~12のアラルキル基を示し、 $R^4$  は、水  
 素原子、炭素数2~7のアルコキシカルボニルアミノ基、炭素数2~7のアルキ  
 ルカルボニルアミノ基を示す。式 (16) 中、 $R^5$  は、ヒドロキシル基、アミノ  
 基、炭素数4~10のアリール基、炭素数1~3のアルコキシル基、炭素数5~  
 12のアラルキル基を示す。(17) ~ (19) 中、 $R^6$  は、水素原子、炭素数  
 1~6のアルキル基を示す。)

本発明は、又、下記一般式 (20) で表され、かつ活性化血液凝固第X因子に  
 対する阻害効果を有するアミノイソキノリン誘導体又はその医薬的に許容しうる  
 塩を提供する。



[式中、B又はB'のいずれか一方が油溶性有機基を表し、残りの基が水素原子を表す。]

本発明は、又、上記アミノイソキノリン誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬組成物を提供する。

本発明は、又、上記アミノイソキノリン誘導体またはその塩を有効成分として含有する抗血液凝固剤または血栓もしくは塞栓の予防・治療剤を提供する。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明においてアルキルは分岐、環を含んでいてもよい。例えばアルキル基にはシクロヘキシリメチル基等が含まれる。アリールとは芳香族炭化水素環基のみならず、O、N及びSから選ばれる1～3個の複素原子を有する複素芳香環基をも示している。アリール基を具体的に挙げると、フェニル、ピリジル、イミダゾーリル、ピローリル基等があり、例えばアリールアルケニル基には、2-(4-ピリジル)ビニル基等が含まれる。またジアルキルアミジノ基とはN、N-ジアルキルアミジノ基およびN、N'-ジアルキルアミジノ基を示している。ジアルキルカルバモイル基、ジアルキルアミジノ基、トリアルキルアミジノ基、ジアルキルアミノ基、ジアルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノスルホニル基、ジアルキルグアニジノ基において二つのアルキル基は結合して環を構成しても良い。またこのときCH<sub>2</sub>の1つがO、NH、Sで置換されていてもよい。たとえ

ばジアルキルカルバモイル基を具体的に挙げると1-ピロリジンカルボニル基等が、ジアルキルアミジノ基を具体的に挙げると2-イミダゾリン-2-イル基、(ピロリジン-1-イル)(イミノ)メチル基等が、ジアルキルグアニジノ基にはイミダゾリン-2-アミノ基等が含まれる。またアシルとはアルキルカルボニルのみならずアリールカルボニルをも含んでいる。例えば炭素数1~8のアシル基にはベンゾイル基等が含まれる。またアルコキシ基にはシクロヘキシリオキシ基、フェノキシ基等が含まれ、アルコキカルボニル基にはベンジルオキシカルボニル基等が含まれる。

また、本発明化合物は不斉炭素を有する場合があり、本発明化合物には幾何異性体、互変異性体、光学異性体などの各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。

本発明では、上記化合物のうち、一般式(1)中、特にAが式(2)の有機基を示すのが好ましい。

一般式(2)中、Vとしては、置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルカンスルホニル基、置換基を有していてもよいベンゾイル、ベンゼンスルホニル、2-ナフタレンスルホニル、シンナモイル、ビペリジンカルボニル、フェニルアセチル、ピリジンカルボニル、チオフェンカルボニル、フェニルチオカルボニルもしくはベンズイミドイル基が好ましく、より好ましくは置換基を有していてもよいベンゾイル、置換基を有していてもよいビペリジンカルボニル、置換基を有していてもよいピリジンカルボニルであり、さらに好ましくは置換基を有するベンゾイルと置換基を有するビペリジンカルボニルである。

又、式(2)中、Vが置換基を有する場合の置換基としては例えば、4-ピペリジルオキシ基、1-アセトイミドイル-4-ビペリジルオキシ基、ジメチルカルバモイル基、N,N-ジメチルアミジノ基、1-ピロリジンカルボニル基、2-(4-ピリジル)エチル基、4-イミノ(ピロリジン-1-イル)基、ベンゾ

イル基、もしくは4-ピリジル基などが好ましいものとして挙げられる。又、グアニジノ基も好ましい。

一般式(2)中、Lは式(3)又は(5)であるのが好ましく、特に式(3)であるのが好ましい。Xが置換基を有する場合の置換基としては例えば、ベンジルオキシカルボニル基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、エタンスルホニルオキシ基、ブタンスルホニルオキシ基、4-ビペリジルオキシ基、1-アセトイミドイル-4-ビペリジルオキシ基、1-ベンジルオキシカルボニル-4-ビペリジルオキシ基、4-ビペリジルメチル基、(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)メチル基、1-アセトイミドイル-3-ビロリジルオキシ基、イソプロピル基、3-インドリル基、ヨウ素原子などが挙げられる。

式中、Wが、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を示し、Xが、水素原子、炭素数2～3のカルボキシアルキル基、又は炭素数3～10のアルコキシカルボニルアルキル基であるのが好ましく、Wが水素原子で、Xが水素原子、カルボキシエチル基又はエトキシカルボニルエチル基であるのがより好ましい。

一般式(2)中、Yが式(7)であるのが好ましく、式中、nが1の整数を示すのがより好ましい。

一般式(1)中、Zが水素原子、炭素数1～6のアルキル基、ハロゲン基または式(14)、(15)のいずれかを示し、式(14)中、nが1または2の整数を示し、R<sup>2</sup>が、ヒドロキシル基、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、炭素数4～10のアリール基、炭素数1～3のアルコキシル基又は炭素数5～12のアラルキル基を示すのが好ましい。このうち、Zが、水素原子、又は式(14)であるのが好ましく、式中、R<sup>2</sup>が、ヒドロキシル基、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基であるのがより好ましい。特にカルボキシル基が好ましい。

又、Zが式(15)であるのが好ましく、式中、R<sup>3</sup>が、ヒドロキシル基、カルボキシル基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基であり、R<sup>4</sup>が水素原子であるのが好ましい。特に、R<sup>3</sup>がカルボキシル基であるのが好ましい。

又、Zとしては、水素原子、ヨウ素原子、メチル基、2-カルボキシル-2-オキソエチル基が好ましい。

一般式(20)中、B又はB'が表わす油溶性有機基は、一般式(20)で表される化合物に活性化血液凝固第X因子に対する阻害効果を付与する基である。

本発明では、Bが油溶性有機基でB'が水素原子であるのが好ましい。

油溶性有機基としては、イソキノリン環に結合する結合基と末端芳香族基及び／又は複素環基とを含む基であって、基全体として油溶性の有機基があげられる。ここで、結合基としては、酸素原子や窒素原子を含んでいてもよいアルキレン基やオキシアルキレン基などの脂肪族の有機基があげられ、末端芳香族基及び／又は複素環基としては、フェニル基、ナフチル基、ビペリジン基やピリジン基などがあげられる。油溶性有機基としては、上記式(2)で表されるものが好ましい。

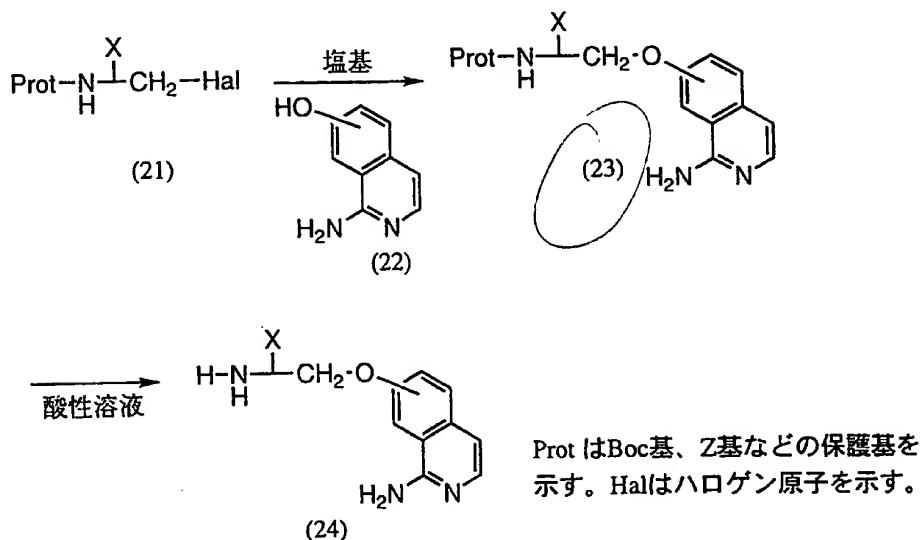
又、一般式(20)で表される化合物が活性化血液凝固第X因子に対する阻害効果を有するか否かは、本件明細書の実施例に記載の方法により容易に決定することができる。

以下に本発明(1)及び(20)の代表的な製造法を説明する。

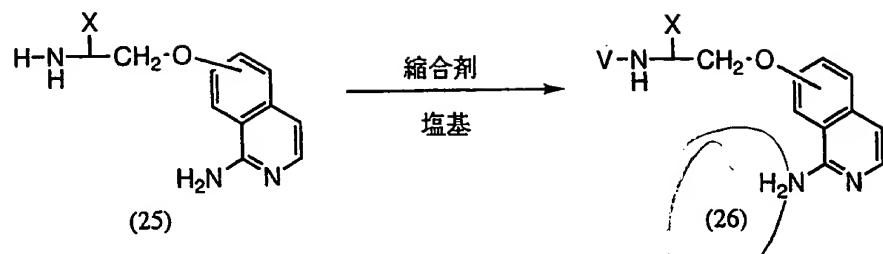
すなわち、窒素上を例えばベンジルオキシカルボニル基或いはt-アブトキシカルボニル基等で保護したアミノアルキルハライド(21)に、溶媒として例えばジメチルホルムアミド等を用い、例えば炭酸カリウム等の塩基存在下、5、6、または7位のいずれかにヒドロキシル基を有する1-アミノイソキノリン(22)を作用させることによりアミノイソキノリン誘導体(23)を得ることができる。そして得られたアミノイソキノリン誘導体(23)の窒素上の保護基は、例えば4規定塩化水素のジオキサン溶液等酸性溶液中で脱保護することによりアミン

(24) を得ることができる。

アミノアルキルハライド(21)は例えばN末保護アミノ酸のカルボキシル基を変換することによっても製造できる。ヒドロキシイソキノリンは、例えば実施例1、2に示すようにして合成することができる。



続いて、溶媒として例えばジメチルホルムアミド等を用い、アミン（24）に、  
例えばトリエチルアミン等の塩基存在下、縮合剤を作用させることによる、カル  
ボン酸との縮合や、例えばスルホニルハライドを作用させることによるスルホニ  
ル化を行うことにより、一般式（1）において、AまたはA'が、Yが前記式  
（7）、Lが前記式（3）で表せられる有機基（2）を表し、乙が水素原子で表  
せられるアミノイソキノリン誘導体（25）を得ることができる。



このようにして製造される一般式（1）及び（20）で表される化合物およびその塩は、公知の分離精製手段、例えば抽出、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶、転溶、各種クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

一般式（1）及び（20）で示されるアミノイソキノリン誘導体の塩は医薬的に許容しうるものであれば良く、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、辛酸、酢酸、乳酸、サリチル酸、マンデル酸、クエン酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、タンニン酸、リンゴ酸、トシリ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との酸付加塩を挙げることができる。

一般式（1）及び（20）で示される化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散財、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、またはデポー剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造する事ができる。例えば錠剤は、本発明の有効成分であるアミノイソキノリン誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたは磷酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コーンスタークまたはゼラチン等の結合剤、アルギン酸、コーンスタークまたは前ゼラチン化デンプン等の膨化剤、ショ糖、乳糖またはサッカリ等の甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリー等の香味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤と混合することによって得られる。

一般式（1）及び（20）で示されるアミノイソキノリン誘導体を抗凝固剤として使用する場合の投与経路は、経口、非経口のいずれであってもよく、投与量

は患者の年齢、体重、状態、および投与法によって異なるが、成人への一日当たりの投与量としては、通常、経口投与の場合で0.01～1000mg、好ましくは0.1～50mgであり、非経口投与の場合で1μg～100mg、好ましくは0.01～10mgである。

以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様でありこれら実施例に限定されるものではない。

実施例1 N-[2-(1-アミノイソキノリン-5-イルオキシ)エチル]-4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンズアミド 一トリフルオロ酢酸塩の合成  
工程1 5-メトキシイソキノリンの合成

5-ヒドロキシイソキノリン5.6g (38.6mmol) をDMF 70mlに溶解させ、ヨウ化メチル2.63ml (38.6mmol) 、炭酸カリウム7.99g (57.9mmol) を加え室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.5g (15.7mmol) 収率 41%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.00 (3H, s), 6.99 (1H, dd), 7.50 (2H, d), 7.98 (1H, d), 8.48 (1H, d), 9.10 (1H, s)

工程2 1-アミノ-5-ヒドロキシイソキノリン-1-臭化水素酸塩の合成

5-メトキシイソキノリン900mg (5.66mmol) をキシレン20ml 溶解させ、N,N,N',N' テトラメチレンジアミン4.26ml (28.3mmol) 、ナトリウムアミド1.17g (30.0mmol) を加え140°Cで1時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物に臭化水素酸10mlを加え6時間加熱還流した。溶媒を留去し、表題化合物の粗製物を得た。

収量 240mg (1.0mmol)

工程3 *t*-ブチル(2-クロロエチル)カルバマートの合成

2-クロロエチルアミン塩酸塩28.7 g (249 mmol)をジクロロメタン300 mlに溶解し、ジ-*t*-ブチルジカルボネート41 g (192 mmol)、トリエチルアミン80 ml (576 mmol)を加え一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 41 g (229 mmol) 収率 92%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (9H, s), 3.41 (2H, dt), 3.59 (2H, t), 4.95 (1H, br)

工程4 *t*-ブチル[2-(1-アミノイソキノリン-5-イルオキシ)エチル]カルバマート-トリフルオロ酢酸塩の合成

1-アミノ-5-ヒドロキシイソキノリン-臭化水素酸塩240 mg (1.0 mmol)をDMF 10 mlに溶解し、*t*-ブチル(2-クロロエチル)カルバマート197 mg (1.16 mmol)、炭酸カリウム382 mg (2.76 mmol)ヨウ化カリウム71 mg (0.45 mmol)を加え、70°Cで3日間攪拌した。

ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)、水とアセトニトリルの混合溶液で溶出し目的のフラクションを凍結乾燥することにより、表題化合物を得た。

収量 34 mg (0.082 mmol) 収率 9%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (9H, s), 3.66 (2H, dt), 4.19 (2H, t), 7.26 (1H, d), 7.44 (2H, br), 7.58 (1H, t), 7.90 (1H, d)

## 工程5 4-(1-ピロリジルカルボニル)安息香酸の合成

テレフタル酸モノメチルエステルクロリド29.0 g (0.146 mol)、ピロリジン14.2 g (200 mmol)、トリエチルアミン21.0 g (208 mmol)をジクロロメタン350 ml中で反応させ、常法により処理し4-(1-ピロリ

ジルカルボニル) 安息香酸メチルエステルを得た。このエステル体 29.0 g を水酸化ナトリウム 12.0 g と水 70 ml、メタノール 70 ml、テトラヒドロフラン 70 ml の混合溶媒中で加水分解し、反応終了後溶媒を留去した。1 N 塩酸を加えジクロロメタンを抽出溶媒として常法に従って処理し、表題化合物を得た。

収量 23.7 g (10.8 mmol)

H-NMR (DMSO-d6) δ 1.75-1.90 (4H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 7.62 (2H, d), 7.99 (2H, d), 13.14 (1H, br)

工程 6 [2-(1-アミノイソキノリン-5-イルオキシ)エチル] -4- (1-ピロリジンカルボニル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

t-ブチル [2-(1-アミノイソキノリン-5-イルオキシ)エチル]カルバマートートリフルオロ酢酸塩 34 mg (0.082 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 1 ml、ジオキサン 1 ml に溶解したものを室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を DMF 5 ml に溶解し、4-(1-ピロリジンカルボニル)安息香酸 25 mg (0.11 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 21 mg (0.11 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 15 mg (0.11 mmol)、トリエチルアミン 0.03 ml (0.22 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例 1 工程 4 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 27 mg (0.052 mmol) 収率 64%

MS (ESI, m/z) 405 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d6) δ 1.74-1.95 (4H, m), 3.27-3.36 (2H, m), 3.43-3.52 (2H, m), 3.78 (2H, dt), 4.33 (2H, t), 7.46 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.67 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.90 (2H, d), 8.08 (1H, d), 8.88 (1H, t), 9.02 (2H, br)

## 実施例2 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]--

4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

## 工程1 N-(2, 2-ジメトキシエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミ

ドの合成

アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール5.25 g (50 mmol) をテトラヒドロフラン400 mlに溶解し、炭酸ナトリウム106 g (1 mol)、p-トルエンスルホニルクロライド11.44 g (60 mmol) を加え3日間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 13.0 g (50 mmol) 収率 100%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.40 (3H, s), 3.02 (2H, t), 3.30 (6H, s), 4.31 (1H, t), 7.27 (2H, d), 7.72 (2H, d)

## 工程2 N-(2, 2-ジメトキシエチル)-N-(3-メトキシベンジル)-4-メチルベンゼンスルホンアミドの合成

N-(2, 2-ジメトキシエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド13.0 g (50 mmol) をDMF40 mlに溶解し、室温で水素化ナトリウム2.01 g (50 mmol) を加えた。10分間攪拌後、3-メトキシベンジルプロマイド9.18 g (46 mmol) を加え、2時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 17.8 g (45 mmol) 収率 99%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.40 (3H, s), 3.20 (2H, d), 3.22 (6H, s), 3.70 (3H, s), 4.37 (1H, t), 4.43 (2H, s), 6.67-6.71 (1H, m), 6.76 (2H, dd), 7.16 (1H, t), 7.28 (2H, d), 7.72 (2H, d)

## 工程3 7-メトキシイソキノリンの合成

N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-(3-メトキシベンジル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド 17.8 g (4.5 mmol) をジオキサン 250 ml、6 規定塩酸 70 ml に溶解し 5 時間加熱還流した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 6.6 g (4.1 mmol) 収率 91%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.94 (3H, s), 7.20 (1H, d), 7.34 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.40 (1H, d), 9.16 (1H, d)

#### 工程4 1-アミノ-7-ヒドロキシイソキノリン-1-臭化水素酸塩の合成

7-メトキシイソキノリン 5.6 g (35.2 mmol) をキシレン 200 ml 溶解させ、N,N,N',N' テトラメチレンジアミン 26.6 ml (176 mmol)、ナトリウムアミド 7.28 g (18.6 mmol) を加え 140°C で 1 時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物に臭化水素酸 50 ml を加え 140°C で一晩攪拌した。溶媒を留去し、表題化合物の粗製物を得た。

収量 10 g

#### 工程5 t-ブチル [2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]カルバマートの合成

1-アミノ-7-ヒドロキシイソキノリン-1-臭化水素酸塩 6.18 g (19.2 mmol) を DMF 75 ml に溶解し、t-ブチル(2-クロロエチル)カルバマート 5.15 g (28.8 mmol)、炭酸カリウム 13.2 g (96.0 mmol) ヨウ化テラブチルアンモニウム 7.0 g (19.2 mmol) を加え、70°C で 3 日間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 3.5 g (11.6 mmol) 収率 60%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (9H, s), 3.57 (2H, dt), 4.18 (2H, t), 6.97 (1H, d),

7.24 (1H, dd), 7.35 (1H, br), 7.59 (1H, d), 7.77 (1H, d)

**工程 6 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-4-**

**- (1-ピロリジンカルボニル)ベンズアミド トリフォルオロ酢酸塩の合成**

t-ブチル [2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]カルバマート 800 mg (2.67 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 5 mL、ジオキサン 10 mL に溶解したものを室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を DMF 10 mL に溶解し、4-(1-ピロリジンカルボニル)安息香酸 644 mg (2.91 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 557 mg (2.91 mmol)、トリエチルアミン 0.744 mL (5.34 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例 1 工程 4 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 1.1 g (2.12 mmol) 収率 80%

MS (ESI, m/z) 405 (M<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.74-1.93 (4H, m), 3.36-3.60 (4H, m), 3.75 (2H, dt), 4.31 (2H, t), 7.22 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.63 (1H, dd), 7.92 (3H, d), 8.02 (1H, d), 8.90 (3H, br)

**実施例 3 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-4-(N,Nジメチルカルバモイル)ベンズアミド トリフォルオロ酢酸塩の合成**

**工程 1 4-ジメチルカルバモイル安息香酸の合成**

50%ジメチルアミン水溶液 30 mL にテレフタル酸モノメチルエステル クロライド 5 g (25.2 mmol) をジオキサン 20 mL に溶かして氷冷下加えた。30 分攪拌後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 50 mL を加え室温で 2 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで洗浄後、塩酸で酸性とし酢酸エチルで抽出、飽和食

塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して得られた残留物をヘキサンで洗浄、乾燥し表題化合物を得た。

収量 2.58 g (13.4 mmol) 収率 53%

H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.85 (3H, br), 2.95 (3H, br), 7.50 (2H, d), 7.97 (2H, d)

工程2 t-ブチル [2-(1-アミノイソキノリン-5-イルオキシ)エチル]カルバマート 327 mg (1.08 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液2.5 ml、ジオキサン5 mlに溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をDMF 5 mlに溶解し、4-(N,Nジメチルカルバモイル)安息香酸224 mg (1.13 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩221 mg (1.13 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール161 mg (1.13 mmol)、トリエチルアミン0.472 ml (3.39 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 130 mg (0.264 mmol) 収率 24%

MS (ESI, m/z) 379 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.88 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.75 (2H, dt), 4.31 (2H, t), 7.21 (1H, d), 7.48 (2H, d), 7.57 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.92 (3H, d), 8.02 (1H, d), 8.84-8.98 (3H, m)

実施例4 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-

-4-(4-ビペリジルオキシ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 4-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ビペリジルオキシ)安息香酸エチルの合成

4-ヒドロキシビペリジンをジ-t-ブチルジカルボネートを用いて常法によりt-ブトキシカルボニル化して得た1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロ

キシビペリジン1.76 g (9.3 mmol) と、4-ヒドロキシ安息香酸エチル1.7 g (10.2 mmol)、トリフェニルホスフィン2.44 g (9.3 mmol) をテトラヒドロフラン40 mlに溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル1.62 g (9.3 mmol) を室温で加え一晩攪拌した。酢酸エチルを抽溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 1.57 g (4.5 mmol) 収率 44%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38 (3H, t), 1.50 (9H, s) 1.70-1.80 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.30-3.41 (2H, m), 3.63-3.75 (2H, m), 4.35 (2H, q), 4.55 (1H, m), 6.90 (2H, d), 8.00 (2H, d)

工程2 4-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)安息香酸の合成

(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)安息香酸エチル847 mg (2.43 mmol) をエタノール50 mlに溶解し、1規定水酸化ナトリウム溶液を5 mlを加え3日間室温で攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 697 mg (2.2 mmol) 収率 92%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (9H, s), 1.70-2.00 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.60 (1H, s), 6.95 (2H, d), 8.05 (2H, d)

工程3 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-4-(4-ピペリジルオキシ)ベンズアミド ニトリルオロ酢酸塩の合成

工程1 4-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルオキシ)安息香酸エチルの合成

t-ブチル [2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]カルバマート 648 mg (2.15 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液2.5

m l、ジオキサン 5 m lに溶解したものを室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をDMF 10 m lに溶解させ、4-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ビペリジルオキシ)安息香酸 752 mg (2.36 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 451 mg (2.36 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 319 mg (2.36 mmol)、トリエチルアミン 0.99 ml (7.08 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物を4規定塩化水素のジオキサン溶液 2 m l、ジオキサン 1 m lに溶解したものを室温で一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 220 mg (0.347 mmol) 収率 16%

MS (ESI, m/z) 407 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.73-1.90 (2H, m), 2.04-2.18 (2H, m), 3.03-3.17 (2H, m), 3.20-3.34 (2H, m), 3.71 (2H, dt), 4.28 (2H, t), 7.07 (2H, d), 7.21 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.86 (2H, d), 7.91 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.50-8.71 (2H, m), 8.97 (3H, br)

実施例5 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-4-(1-アセトイミドイル-4-ビペリジルオキシ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-4-(4-ビペリジルオキシ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩 120 mg (0.231 mmol) をエタノール 10 m lに溶解させ、エチルアセトイミダート塩酸塩 142 mg (1.15 mmol)、トリエチルアミン 0.322 ml (2.31 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 99 mg (0.147 mmol) 収率 77%

MS (ESI, m/z) 448 (M<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.69-1.77 (2H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.46-3.60 (2H, m), 3.68-3.86 (4H, m), 7.08 (2H, d), 7.22 (1H, d), 7.58 (2H,d), 7.62 (1H, dd), 7.87 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.01 (1H, br), 8.56-8.72 (2H, m), 8.99 (3H, br), 9.15 (1H, br)

実施例 6 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-

4-(N,Nジメチルアミジノ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程 1 4-(N,Nジメチルアミジノ)安息香酸 エチルエステルの合成

4-エトキシカルボンイミドイル安息香酸 エチルエステル 塩酸塩 1 g

(3.9 mmol) をエタノール 3 ml、50%ジメチルアミン水溶液 10 ml 中で一晩攪拌した後溶媒を留去し、4規定塩化水素を含むジオキサン 10 ml、エタノール 1 ml を加え室温で 5 日間攪拌した後溶媒を留去、1規定水酸化ナトリウムを加えジクロロメタンで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して表題化合物を得た。

収量 671 mg (3.05 mmol) 収率 78%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (3H, t), 2.95 (6H, s), 4.30 (1H, br), 4.40 (2H, q), 7.40 (2H, d), 8.10 (2H, d)

工程 2 4-(N,Nジメチルアミジノ)安息香酸 塩酸塩の合成

4-(N,Nジメチルアミジノ)安息香酸 エチルエステルを 6 N 塩酸で 6 時間加熱環流した後、溶媒を留去し表題化合物を得た。

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.95 (3H, s), 3.25 (3H, s), 7.75 (2H, d), 8.15 (2H, d), 9.25 (1H, br), 9.50 (1H, br)

工程 3 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-4-(N,Nジメチルアミジノ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

t-ブチル [2-(1-アミノイソキノリン-5-イルオキシ)エチル] カル

パマート 1.0 g (3.32 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 2.5 ml、ジオキサン 5 ml に溶解したものを室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を DMF 10 ml に溶解し、4-(N,Nジメチルアミジノ) 安息香酸一塩酸塩 757 mg (3.32 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 634 mg (3.32 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 449 mg (3.32 mmol)、トリエチルアミン 0.555 ml (3.99 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例 1 工程 4 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 350 mg (0.579 mmol) 収率 17%

MS (ESI, m/z) 378 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d6) δ 2.96 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.78 (2H, dt), 4.32 (2H, t), 7.22 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.62 (1H, dd), 7.66 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.07 (2H, d), 9.03 (4H, br), 9.37 (1H, br)

実施例 7 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-4-[イミノ(ピロリジン-1-イル)]ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

#### 工程 1 4-[イミノ(ピロリジン-1-イル)]安息香酸 塩酸塩の合成

4-シアノ安息香酸 15.2 g (103 mmol) を 4 規定塩化水素を含む酢酸エチル溶液 200 ml、エタノール 50 ml の溶液に加え 5 日間攪拌した。溶媒を減圧留去後、得られた固体に酢酸エチル 100 ml を加え 30 分攪拌した後、固体を濾取した。得られた固体をエタノール 100 ml を溶媒としてピロリジン 15.0 g (211 mmol) およびトリエチルアミン 10.0 g (98.8 mmol) と 2 日間反応させた。溶媒を留去後 6 規定塩酸 40 ml を加え 85°C で 4 時間反応させた。溶媒を留去後 1 規定塩酸 50 ml を加え 30 分攪拌した後、固体を濾取し、さらに氷水 20 ml で洗浄した。減圧下乾燥して表題化合物を得た。

収量7.67g (30.1mmol) 収率 29.2%

MS(ESI,m/z) 479(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6) δ 1.78-1.92 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 3.23-3.43 (2H, m), 3.58-3.62 (2H, m), 7.78 (2H, d), 8.15 (2H, d), 9.18 (1H, bs), 9.45 (1H, bs), 13.41 (1H, bs)

工程2 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-4- [イミノ(ピロリジン-1-イル)]ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

t-ブチル[2-(1-アミノイソキノリン-5-イルオキシ)エチル]カルバマート470mg (1.56mmol)を4規定塩化水素のジオキサン溶液2.5ml、ジオキサン5mlに溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をDMF 10mlに溶解し、4-[イミノ(ピロリジン-1-イル)]安息香酸一塩酸塩396mg (1.56mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩297mg (1.56mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール210mg (1.56mmol)、トリエチルアミン0.433ml (3.11mmol)を加え室温で一晩攪拌した。

実施例1 工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 280mg (0.444mmol) 収率 28%

MS (ESI, m/z) 404 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6) δ 1.80-1.96 (2H, m), 2.00-2.14 (2H, m), 3.30-3.43 (2H, m), 3.53-3.64 (2H, m), 3.77 (2H, dt), 4.34 (2H, t), 7.21 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.60 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.07 (2H, d), 8.88 (1H, br), 9.08 (3H, br), 9.37 (1H, br),

実施例8 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-[1-(4-ビリジル)-4-ピベリジン]カルボアミド ニトリフルオロ酢酸

### 塩の合成

#### 工程1 1-(4-ピリジル)-ビペリジン-4-カルボン酸エチルの合成

4-クロロピリジン塩酸塩4.0 g (26.6 mmol)、ビペリジン-4-カルボン酸エチル4.2 g (26.6 mmol)、トリエチルアミン7.4 ml (53.2 mmol) をキシレン100 ml 中 130°Cで24時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し表題化合物を得た。

収量 2.95 g (12.6 mmol) 収率 47%

MS (ESI, m/z) 235 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, t), 1.71-1.85 (2H, m), 2.00 (2H, d), 2.05-2.60 (1H, m), 2.90 (2H, t), 3.81 (2H, d), 4.20 (2H, q), 6.66 (2H, d), 8.26 (2H, d)

#### 工程2 1-(4-ピリジル)-4-ビペリジンカルボン酸 塩酸塩の合成

1-(4-ピリジル)-ビペリジン-4-カルボン酸エチル2.95 g (12.6 mmol) をジオキサン100 ml 中攪拌し、1規定塩酸50 ml を加え、95°Cで20時間攪拌後、溶媒を減圧留去して表題化合物を得た。

収量 3.21 g (11.5 mmol) 収率 91%

MS (ESI, m/z) 207 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.54 (2H, t), 1.90 (2H, d), 2.60-2.70 (1H, m), 3.30 (2H, t), 4.10 (2H, d), 7.19 (2H, d), 8.20 (2H, d)

#### 工程3 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-[1-(4-ピリジル)-4-ビペリジン]カルボアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

t-ブチル[2-(1-アミノイソキノリン-5-イルオキシ)エチル]カルバマート470 mg (1.56 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液2.5 ml、ジオキサン5 ml に溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留

去して得られた粗製物をDMF 10 mlに溶解し、1-(4-ビリジル)-4-ビペリジンカルボン酸321 mg (1.56 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩297 mg (1.56 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール210 mg (1.56 mmol)、トリエチルアミン0.433 ml (3.11 mmol)を加え室温で一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 230 mg (0.371 mmol) 収率 24%

MS (ESI, m/z) 392 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d6) δ 1.46-1.67 (2H, m), 1.77-1.93 (2H, m), 2.56-2.65 (2H, m), 3.17-3.33 (2H, m), 3.58 (2H, dt), 4.07-4.30 (4H, m), 7.18 (2H, d), 7.21 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.59 (2H, dd), 8.21 (2H, d), 8.25 (1H, t), 9.00 (2H, br)

実施例9 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-4-[2-(ビリジン-4-イル)エチル]ベンズアミドニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 4-(ジエトキシホスホリルメチル)安息香酸メチルの合成

4-(ブロモメチル)安息香酸メチル2.29 g (10 mmol)にトリエチルホスファイト6.64 g (40 mmol)を加え、150°Cで19時間攪拌した。

反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

収量 2.6 g (9 mmol) 収率 90%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (6H, t), 3.20 (2H, d), 4.02 (4H, dq), 7.39 (2H, d), 8.00 (2H, d)

工程2 4-[2-(ビリジン-4-イル)エチル]安息香酸 塩酸塩の合成

4-(ジエトキシホスホリルメチル)安息香酸メチル4.80 g (16.8 mmol)をテトラヒドロフラン100 mlに溶解させ、氷冷下、水素化ナトリウム620

mg (15.5 mmol) を加え、30分攪拌後室温に戻して30分攪拌した。ビリジン-4-アルデヒド1.38g (12.9 mmol) を加え20時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物をメタノール30mlに溶解させ10%パラジウム-炭素300mgを加え水素存在下20時間攪拌した。セライト濾過後、溶媒を留去して得られた残留物を濃塩酸30mlに溶解させ40°Cで一晩攪拌した。溶媒を留去することにより表題化合物の粗製物を得た。

収量 2.7g (11.9 mmol) 収率 92%

工程3 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-4-[2-(ビリジン-4-イル)エチル]ベンズアミド・三トリフルオロ酢酸塩の合成

t-ブチル[2-(1-アミノイソキノリン-5-イルオキシ)エチル]カルバマート420mg (1.39 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液2.5ml、ジオキサン5mlに溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をDMF10mlに溶解し、4-[2-(ビリジン-4-イル)エチル]安息香酸316mg (1.39 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩266mg (1.39 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール188mg (1.39 mmol)、トリエチルアミン0.29ml (2.09 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 260mg (0.406 mmol) 収率 29%

MS (ESI, m/z) 413 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.04 (2H, dd), 3.15 (2H, dd), 3.72 (2H, dt), 4.29 (2H, t), 7.21 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.76 (2H, d), 7.81 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.72 (2H, d), 8.75 (1H, dd),

9.02 (2H, br)

**実施例 10 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]**

-4-ベンゾイルベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合成

t-ブチル [2-(1-アミノイソキノリン-5-イルオキシ)エチル]カルバマート 890 mg (2.94 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 5 ml、ジオキサン 15 ml に溶解したものを室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を DMF 10 ml に溶解し、4-ベンゾイル安息香酸 666 mg (2.94 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 563 mg (2.94 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 398 mg (2.94 mmol)、トリエチルアミン 0.62 ml (4.42 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例 1 工程 4 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 650 mg (1.23 mmol) 収率 32%

MS (ESI, m/z) 412 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d6) δ 3.77 (2H, dt), 4.34 (2H, t), 7.21 (1H, d), 7.57 (2H, dd), 7.59 (1H, dd), 7.63 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.75 (2H, d), 7.81 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.02 (2H, d), 8.03 (1H, dd), 8.98 (2H, br), 9.02 (1H, t)

**実施例 11 N-[3-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)プロビル]**

-4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩の合

成

工程 1 t-ブチル [3-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)プロビ  
ル] カルバマートの合成

1-アミノ-7-ヒドロキシイソキノリン-9-臭化水素酸塩 4.0 g (12.7 mm  
ol) を DMF 50 ml に溶解し、t-ブチル (3-クロロプロビル) カルバマ

ート4.42g (18.6mmol)、炭酸カリウム8.76g (63.5mmol) ウ化テトラブチルアンモニウム4.69g (12.7mmol) を加え、70°Cで3日間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.1g (6.65mmol) 収率 54%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (9H, s), 1.93-2.10 (2H, m), 3.28-3.46 (2H, m), 4.21 (2H, t), 6.97 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 7.35 (1H, br), 7.59 (1H, d), 7.77 (1H, d)

工程2 N-[3-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)プロピル]-4-(1-ビロリジンカルボニル)ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩の合成  
t-ブチル[3-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)プロピル]カルバマート650mg (2.06mmol)を4規定塩化水素のジオキサン溶液2.5ml、ジオキサン5mlに溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をDMF 10mlに溶解し、4-(1-ビロリジンカルボニル)安息香酸500mg (2.26mmol)、1-(3-ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩432mg (2.26mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール305mg (2.26mmol)、トリエチルアミン0.86ml (6.18mmol)を加え室温で一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 400mg (0.752mmol) 収率 37%

MS (ESI, m/z) 419 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.75-1.93 (4H, m), 2.03-2.26 (2H, m), 3.35 (2H, dt), 3.42-3.55 (4H, m), 4.22 (2H, t), 7.22 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.58 (2H, d), 7.63 (1H, dd), 7.89 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.68 (1H, t), 8.92 (2H, br)

**実施例 1 2 N-[3-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)プロピル]-4-(N、Nジメチルカルバモイル)ベンズアミド 一トリフルオロ酢酸塩の合成**

t-ブチル [3-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)プロピル]カルバマート 378 mg (1.20 mmol) を 4 規定 塩化水素のジオキサン溶液 2.5 ml、ジオキサン 5 ml に溶解したものを室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を DMF 10 ml に溶解し、4-(1-ビロリジンカルボニル) 安息香酸 254 mg (1.32 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 251 mg (1.32 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 118 mg (1.32 mmol)、トリエチルアミン 0.50 ml (3.60 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例 1 工程 4 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 180 mg (0.356 mmol) 収率 24%

MS (ESI, m/z) 393 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d6) δ 2.04-2.16 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.51 (2H, dt), 4.25 (2H, t), 7.22 (1H, d), 7.48 (2H, d), 7.58 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 7.90 (2H, d), 7.93 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.68 (1H, t), 8.92 (2H, br)

**実施例 1 3 N-[3-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)プロピル]-4-(4-ビペリジルオキシ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成**

t-ブチル [3-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)プロピル]カルバマート 720 mg (2.28 mmol) を 4 規定 塩化水素のジオキサン溶液 2.5 ml、ジオキサン 5 ml に溶解したものを室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を DMF 10 ml に溶解させ、4-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ビペリジルオキシ) 安息香酸 805 mg (2.51 mmol)、1-(3

ージメチルアミノプロビル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 4.7.9 mg  
(2.51 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 3.39 mg (2.51  
mmol)、トリエチルアミン 0.95 ml (6.84 mmol) を加え室温で一晩  
攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物を  
4 規定塩化水素のジオキサン溶液 2 ml、ジオキサン 1 ml に溶解したものを室  
温で一晩攪拌した。実施例 1 工程 4 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 8.90 mg (1.67 mmol) 収率 60%

MS (ESI, m/z) 421 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d6) δ 1.83-1.99 (2H, m), 2.00-2.17 (4H, m), 3.03-3.17 (2H, m),  
3.20-3.32 (2H, m), 3.46 (2H, dt), 4.21 (2H, t), 4.70-4.78 (1H, m), 7.05  
(2H, d), 7.21 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.83 (2H, d), 7.92  
(1H, d), 7.99 (1H, d), 8.46 (1H, t), 8.50-8.69 (2H, m), 8.99 (2H, br)

実施例 14 N-[3-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)プロビル]  
-4-(1-アセトイミドイル-4-ビペリジルオキシ)ベンズアミドニトリフ  
ルオロ酢酸塩の合成

N-[3-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)プロビル]-4-(4  
-ビペリジルオキシ)ベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩 5.80 mg (1.09  
mmol) をエタノール 1.0 ml に溶解させ、エチルアセトイミダート塩酸塩  
5.00 mg (4.07 mmol)、トリエチルアミン 2 ml (14.3 mmol) を  
加え室温で一晩攪拌した。実施例 1 工程 4 と同様の操作に従って表題化合物を得  
た。

収量 6.30 mg (1.09 mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 462 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d6) δ 1.64-1.90 (2H, m), 2.03-2.18 (4H, m), 2.29 (3H, s),  
3.22-3.43 (4H, m), 3.70-3.82 (2H, m), 4.22 (2H, t), 4.74-4.88 (1H, m),

7.04(2H, d), 7.22 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 7.85 (2H, d),  
7.93 (1 H, d), 8.02 (1H, br), 8.46 (1H, t), 9.04 (2H, br), 9.19 (2H, br)

実施例15 (4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-  
-[4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンゾイルアミノ]ペンタン酸ベンジル  
一トリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 (4R)-4-tブトキシカルボニルアミノ-5-クロローベンタン酸  
ベンジルの合成

N-tブトキシカルボニル-D-グルタミン酸- $\gamma$ -ベンジルエステル25.0 g (74.2 mmol) をN-メチルモルフォリン8.15ml (74.2 mmol) 、テトラヒドロフラン500mlに溶解し、氷冷下クロロギ酸エチル7.05ml (74.2 mmol) を加え20分間攪拌した。生じた析出物を吸引濾過により除去し、濾液に氷5g、水素化ホウ素ナトリウム2.81g (74.2 mmol) を氷冷下加え30分間攪拌した。ここに1規定塩酸を20ml加え室温で1時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。得られた粗製物をトリエチルアミン20.6ml (148 mmol) 、ジクロロメタン100mlに溶解し、氷冷下メタンスルホニルクロライド12.7g (111 mmol) を加え2時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物をDMF250mlに溶解し、塩化リチウム15.5g (371 mmol) を加え50°Cで一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 14.6 g (42.8 mmol) 収率 58%

H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.41 (9H, s), 1.83-1.96 (2H, m), 2.44 (2H, dd), 3.52-3.69 (2H, m), 3.91 (1H, br), 4.72 (1H, br), 5.11 (2H, s), 7.28-7.36 (5H, m)

工程2 (4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-t

### ブトキシカルボニルアミノペンタン酸ベンジルの合成

1-アミノ-7-ヒドロキシイソキノリン-1-臭化水素酸塩8.81g (27 mmol) をDMF 120mlに溶解し、(4R)-4-tブトキシカルボニルアミノ-5-クロロペンタン酸ベンジル14.0g (41mmol)、炭酸カリウム11.2g (81.0mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム9.96g (27mmol) を加え、70°Cで3日間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 12.0g (25.8mmol) 収率 94%

H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (9H, s), 1.83-1.99 (2H, m), 2.50 (2H, dd), 3.88-4.18 (3H, m), 5.10 (2H, s), 6.94 (1H, d), 7.24-7.37 (6H, m), 7.46 (1H, br), 7.60 (1H, d), 7.80 (1H, d)

工程3 (4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-[4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンゾイルアミノ]ペンタン酸ベンジルートリフルオロ酢酸塩の合成

(4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-tブトキシカルボニルアミノペニン酸ベンジル750mg (1.61mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液5ml、ジオキサン15mlに溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をDMF 10mlに溶解し、4-(1-ピロリジンカルボニル)安息香酸356mg (1.61mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩308mg (1.61mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール218mg (1.61mmol)、トリエチルアミン0.34ml (2.42mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 670mg (1.16mmol) 収率 72%

MS (ESI, m/z) 567 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d6) δ 1.71-2.04 (6H, m), 2.40-2.55 (2H, m), 3.33 (2H, dd), 3.46 (2H, dd), 4.10-4.30 (2H, m), 4.37-4.52 (1H, m), 5.07 (2H, s), 7.21 (1H, d), 7.29-7.39 (5H, m), 7.56 (1H, d), 7.60 (2H, d), 7.62 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 7.92 (2H, d), 8.01 (1H, dd), 8.57 (1H, d), 8.92 (2H, br)

実施例 16 (4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-[4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンゾイルアミノ]ペンタン酸 一トリフルオロ酢酸塩の合成

(4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-[4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンゾイルアミノ]ペンタン酸ベンジル一トリフルオロ酢酸塩 670 mg (1.16 mmol) を濃塩酸 10 ml に溶解し 40°C で 1 時間攪拌した。実施例 1 工程 4 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 450 mg (0.763 mmol) 収率 66%

MS (ESI, m/z) 567 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d6) δ 1.74-2.15 (6H, m), 2.33-2.44 (2H, m), 3.35 (2H, dd), 3.47 (2H, dd), 4.12-4.38 (2H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 7.21 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.63 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 7.92 (2H, d), 8.01 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.95 (2H, br)

実施例 17 (4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-[4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンゾイルアミノ]ペンタン酸エチル 一トリフルオロ酢酸塩の合成

(4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-tブトキシカルボニルアミノペンタン酸ベンジル 800 mg (1.72 mmol) を 4 規定 塩化水素のジオキサン溶液 5 ml、ジオキサン 5 ml に溶解したものを室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を DMF 10 ml に溶解し、

4-(1-ビロリジンカルボニル)安息香酸312mg(1.41mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩270mg(1.41mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール191mg(1.41mmol)、トリエチルアミン0.34ml(2.11mmol)を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物をエタノール20ml、濃硫酸0.5mlに溶解し3時間加熱還流した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 320mg(0.518mmol) 収率 30%

MS (ESI, m/z) 505 (M<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.15 (3H, t), 1.77-1.80 (4H, m), 1.81-2.00 (1H, m), 2.02-2.16 (1H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 3.34 (2H, dd), 3.46 (2H, dd), 4.04 (2H, dd), 4.12-4.30 (2H, m), 7.21 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.63 (1H, dd), 7.91 (3H, d), 8.01 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.90 (2H, br)

実施例18 (4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-[4-(N,Nジメチルアミジノ)ベンゾイルアミノ]ベンタン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-tブトキシカルボニルアミノベンタン酸ベンジル900mg(1.94mmol)を4規定塩化水素のジオキサン溶液5ml、ジオキサン5mlに溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をDMF10mlに溶解し、4-(N,Nジメチルアミジノ)安息香酸363mg(1.59mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩304mg(1.59mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール215mg(1.59mmol)、トリエチルアミン0.33ml(2.39mmol)を加え室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物を

濃塩酸 10 ml に溶解し、50°Cで1時間攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 340 mg (0.502 mmol) 収率 26%

MS (ESI, m/z) 450 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.84-2.15 (2H, m), 2.33-2.44 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.24 (3H, s), 4.14-4.28 (2H, m), 4.36-4.52 (2H, m), 7.22 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.70 (2H, dd), 7.91 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.07 (2H, dd), 8.70 (1H, d), 9.04 (2H, br), 9.38 (1H, br)

実施例19 (4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-[4-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)ベンゾイルアミノ]ペンタン酸ニトリルオロ酢酸塩の合成

(4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-tブトキシカルボニルアミノペンタン酸ベンジル 590 mg (1.27 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液 5 ml、ジオキサン 5 ml に溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をDMF 10 ml に溶解し、4-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]ヨ安息香酸 237 mg (1.04 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 199 mg (1.04 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 144 mg (1.04 mmol)、トリエチルアミン 0.22 ml (1.57 mmol) を加え室温で一晩攪拌したジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物を濃塩酸 10 ml に溶解し、50°Cで1時間攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 190 mg (0.267 mmol) 収率 21%

MS (ESI, m/z) 485 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.82-1.96 (1H, m), 1.98-2.11 (1H, m), 2.12-2.29 (2H,

m), 3.06 (2H, dd), 3.19 (2H, dd), 4.10-4.19 (1H, m), 4.23-4.31 (1H, m), 4.33-4.48 (1H, m), 7.20 (1H, d), 7.33 (2H, d), 7.58 (2H, d), 7.62 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.87 (2H, d), 7.90 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.78 (2H, d), 9.06 (2H, br)

実施例 20 (4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-[(1-(4-ピリジル)-4-ピベリジン)カルボアミド]ペンタン酸ベンジル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

(4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-tブトキシカルボニルアミノペンタン酸ベンジル1.06g (1.87mmol)を4規定塩化水素のジオキサン溶液10mL、ジオキサン5mLに溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をDMF10mLに溶解し、1-(4-ピリジル)-4-ピベリジンカルボン酸386mg (1.87mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩358mg (1.87mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール253mg (1.87mmol)、トリエチルアミン0.39mL (2.81mmol)を加え室温で一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 630mg (0.807mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 554 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.48-1.66 (2H, m), 1.71-1.81 (3H, m), 1.82-2.09 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.53-2.65 (1H, m), 3.13-3.28 (2H, m), 4.02-4.25 (4H, m), 5.09 (2H, s), 7.19 (2H, d), 7.22 (1H, d), 7.29-7.41 (5H, m), 7.60 (2H, d), 7.91 (1H, br), 7.99 (1H, d), 8.05 (1H, br), 8.22 (2H, d), 9.07 (2H, br)

実施例 21 (4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-[(1-(4-ピリジル)-4-ピベリジン)カルボアミド]ペンタン酸二ト

**リフルオロ酢酸塩の合成**

(4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-[ (1-(4-ピリジル)-4-ビペリジン)カルボアミド]ペンタン酸ベンジルニトリルリフルオロ酢酸塩 610mg (0.780mmol) を濃塩酸5mlに溶解し40°Cで1時間攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 630mg (0.807mmol) 収率 43%

MS (ESI, m/z) 554 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d6) δ 1.44-2.04 (6H, m), 2.20-2.38 (2H, m), 2.55-2.68 (1H, m), 3.08-3.30 (2H, m), 3.96-4.28 (5H, m), 7.19 (1H, d), 7.21 (2H, d), 7.58 (2H, d), 7.60 (1H, dd), 7.91 (1H, d), 8.00 (2H, d), 8.21 (2H, d), 9.00 (2H, br)

**実施例22 (4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-[4-(ベンゾイル)ベンゾイルアミノ]ペンタン酸 一トリフルオロ酢酸塩の合成**

(4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-tブトキシカルボニルアミノペンタン酸ベンジル940mg (1.66mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液5ml、ジオキサン5mlに溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をDMF10mlに溶解し、4-ベンゾイル安息香酸375mg (1.66mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩317mg (1.66mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール224mg (1.66mmol)、トリエチルアミン0.35ml (2.49mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 280mg (0.469mmol) 収率 28%

MS (ESI, m/z) 484 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.93-2.17 (2H, m), 2.34-2.46 (2H, m), 4.16-4.30 (2H, m), 4.41-4.52 (1H, m), 7.21 (1H, d), 7.57 (2H, d), 7.60 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.75 (2H, d), 7.81 (2H, d), 7.92 (1H, d), 8.02 (2H, d), 8.03 (1H, dd), 8.67 (1H, d), 8.89 (2H, br)

**実施例 2 3 3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-ピロリジンカルボニル)ベンゾイルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]-2-オキソプロピオ**  
ン酸 一トリフルオロ酢酸塩の合成

**工程 1 3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸の合成**

3-ヒドロキシ安息香酸 30.0 g (217 mmol) を酢酸 200 ml に溶解し、一塩化ヨウ素 53.0 g (326 mmol) を室温で加えた。45°Cで15時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得た残渣を 1% チオ硫酸ナトリウム水溶液 500 ml で2回、水 500 ml で2回洗浄し、80°Cで減圧乾固させることで、表題化合物を得た。

収量 17.2 g (65.2 mmol) 収率 30%

MS (FAB, m/z) 265 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.13 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 7.80 (1H, d)

**工程 2 4-ヨード-3-メトキシ安息香酸メチルの合成**

3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸 14.9 g (56.4 mmol) を DMF 200 ml に溶解し、ヨウ化メチル 17.5 ml (282 mmol)、炭酸カリウム 39 g (282 mmol) を加え、50°Cで3時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 16.3 g (55.8 mmol) 収率 99%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.90 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.35 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 7.84 (1H, d)

**工程3 4-ヨード-3-メトキシベンジルアルコールの合成**

4-ヨード-3-メトキシ安息香酸メチル1.5 g (5.14 mmol) をエタノール20 mlに溶解し、1規定水酸化ナトリウム10 mlを加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物をT H F 20 mlに溶解し、氷冷下、トリエチルアミン1.43 ml (10.3 mmol) 、クロロギ酸エチル0.54 ml (5.65 mmol) を加え1時間攪拌した。沈殿物を濾過後、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム380 mg (10.3 mmol) を加え一晩攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 930 mg (3.52 mmol) 収率 69%

H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.87 (3H, s), 4.64 (2H, s), 6.67 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 7.70 (1H, d)

**工程4 N-(2, 2-ジメトキシエチル)-N-(4-ヨード-3-メトキシベンジル)-4-メチルベンゼンスルホンアミドの合成**

4-ヨード-3-メトキシベンジルアルコール11.3 g (42.8 mmol) をジクロロメタン250 mlに溶解し、氷冷下、トリエチルアミン11.9 ml (85.6 mmol) 、メタンスルホニルクロライド7.32 g (64.2 mmol) を加え2時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。

N-(2, 2-ジメトキシエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド13.0 g (50 mmol) をT H F 150 mlに溶解し、室温で水素化ナトリウム2.01 g (50 mmol) を加えた。10分間攪拌後、上記で得られた粗製物を加え、2時間攪拌した。酢酸エチルを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 20.5 g (39.6 mmol) 収率 92%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.42 (3H, s), 3.20 (2H, d), 3.23 (6H, s), 3.76 (3H, s), 4.35 (1H, t), 4.41 (2H, s), 6.53 (1H, dd), 6.65 (1H, d), 7.28 (2H, d), 7.62 (1H, d), 7.73 (2H, d)

#### 工程5 6-ヨード-7-メトキシイソキノリンの合成

N-(2, 2-ジメトキシエチル)-N-(4-ヨード-3-メトキシベンジル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド 20.5 g (39.6 mmol) をジオキサン 240 ml、6 規定塩酸 70 ml に溶解し、2 時間加熱還流した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し得られた粗製物を DMF 100 ml t-ブチルアルコール 100 ml に溶解し t-ブトキシカリウム 2.54 g (22.6 mmol) を加え 40°C で 3 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 7.1 g (24.9 mmol) 収率 63%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.00 (3H, s), 7.13 (1H, s), 7.46 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.41 (1H, d), 9.12 (1H, s)

#### 工程6 1-クロロ-6-ヨード-7-メトキシイソキノリンの合成

6-ヨード-7-メトキシイソキノリン 7.1 g (24.9 mmol) を酢酸 40 ml、30% 過酸化水素水 120 ml 加え、90°C で 5 日間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をオキシ塩化リン 20 ml に溶解し 100°C で 2 時間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.82 g (8.86 mmol) 収率 36%

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.05 (3H, s), 7.42 (1H, d), 7.44 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.34 (1H, s)

#### 工程7 ベンジル-(6-ヨード-7-メトキシイソキノリン-1-イル)アミ

## ンの合成

1-クロロ-6-ヨード-7-メトキシイソキノリン2.82 g (8.86 mmol) をベンジルアミン15 ml 加え140°Cで一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 2.8 g (7.18 mmol) 収率 81%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.96 (3H, s), 4.82 (2H, d), 5.18 (1H, br), 6.85 (2H, d), 7.30-7.49 (6H, m), 7.96 (1H, d), 8.21 (1H, s)

工程8 t-ブチル [2-(1-アミノ-6-ヨードイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]カルバマート トリフルオロ酢酸塩の合成

ベンジル-(6-ヨード-7-メトキシイソキノリン-1-イル)アミン2.8 g (7.18 mmol) を酢酸4 ml、臭化水素酸20 mlに溶解し、140°Cで一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をDMF50 mlに溶解し、t-ブチル(2-クロロエチル)カルバマート2.57 g (14.4 mmol)、炭酸カリウム4.95 g (35.9 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム2.65 g (7.18 mmol) を加え、70°Cで2日間攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 600 mg (1.10 mmol) 収率 15%

MS (ESI, m/z) 430 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.39 (9H, s), 3.64 (2H, dt), 4.19 (2H, t), 7.06 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.89 (1H, s), 8.58 (1H, s), 9.03 (2H, br)

工程9 2-アセチルアミノ-3-[1-アミノ-7-(2-t-ブトキシカルボニルアミノエトキシ)イソキノリン-6-イル]アクリル酸メチル トリフォルオロ酢酸塩の合成

t-ブチル [2-(1-アミノ-6-ヨードイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]カルバマート 一トリフルオロ酢酸塩 600 mg (1.10 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、2-アセトアミドアクリル酸メチル 315 mg (2.20 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスфин 234 mg (0.77 mmol)、トリエチルアミン 0.46 ml (3.30 mmol) を加え 100°Cで4時間攪拌した。溶媒を留去後、実施例1工程4と同様の操作に従つて表題化合物を得た。

収量 100 mg (0.18 mmol) 収率 16%

MS (ESI, m/z) 445 (M<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.38 (9H, s), 1.99 (3H, s), 3.40 (2H, dt), 3.74 (3H, s), 4.18 (2H, t), 7.10-7.22 (2H, m), 7.24 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.99 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.92 (2H, br), 9.60 (1H, br)

工程10 2-アセチルアミノ-3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-ビロリジンカルボニル)ベンゾイルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]アクリル酸メチル 一トリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセチルアミノ-3-[1-アミノ-7-(2-t-ブトキシカルボニルアミノエトキシ)イソキノリン-6-イル]アクリル酸メチル 一トリフルオロ酢酸塩 100 mg (0.18 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液 5 ml、ジオキサン 5 ml に溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をDMF 10 ml に溶解し、4-(1-ビロリジンカルボニル)安息香酸 40 mg (0.18 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 34 mg (0.18 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 24 mg (0.18 mmol)、トリエチルアミン 0.04 ml (0.27 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従つて表題化合物を得た。

収量 30 mg (0.046 mmol) 収率 25%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.78-1.94 (4H, m), 2.00 (3H, s), 3.28-3.55 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.70 (2H, dt), 4.36 (2H, t), 7.29 (1H, s), 7.55 (2H, d), 7.68 (2H, d), 7.84 (2H, d), 8.04-8.15 (1H, m), 8.20 (2H, br), 8.80 (2H, br), 9.81 (1H, br)

工程11 3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-ビロリジンカルボニル)ベンゾイルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]-2-オキソプロピオン酸 一トリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセチルアミノ-3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-ビロリジンカルボニル)ベンゾイルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]アクリル酸メチル 一トリフルオロ酢酸塩 30 mg (0.046 mmol) を6規定塩酸に溶解し 80°Cで4時間攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 5 mg (0.008 mmol) 収率 18%

MS (ESI, m/z) 491 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.72-1.94 (4H, m), 3.28-3.37 (2H, m), 3.44-3.58 (2H, m), 3.66 (2H, dt), 4.36 (2H, t), 6.90 (1H, s), 7.18 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.58 (2H, d), 7.89 (2H, d), 8.01 (1H, d), 8.04 (1H, br), 8.81 (2H, br),

実施例24 N-[2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]-4-グアニジノベンズアミド ニトリフルオロ酢酸塩の合成

t-ブチル [2-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]カルバマート 1.0 g (3.31 mmol) を4規定塩化水素のジオキサン溶液 10 ml、ジオキサン 10 ml に溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をDMF 10 ml に溶解し、4-グアニジノ安息香酸 712 mg (3.31 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカ

ルボジイミド塩酸塩 6.32 mg (3.31 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 4.47 mg (3.31 mmol)、トリエチルアミン 0.92 ml (6.62 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例 1 工程 4 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 230 mg (0.389 mmol) 収率 12%

MS (ESI, m/z) 365 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6) δ 3.88 (2H, dt), 4.24 (2H, t), 7.22 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.59 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.64-7.80 (4H, m), 7.91 (1H, d), 7.95 (2H, d), 8.01 (1H, d), 8.83 (1H, d), 8.97 (2H, br)

実施例 25 (4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-[4-(グアニジノ)ベンゾイルアミノ]ベンタン酸 トリフォルオロ酢酸塩の合成

(4R)-5-(1-アミノイソキノリン-7-イルオキシ)-4-tブトキシカルボニルアミノベンタン酸ベンジル 1.0 g (2.15 mmol) を 4 規定塩化水素のジオキサン溶液 1.0 ml、ジオキサン 1.0 ml に溶解したものを室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を DMF 1.0 ml に溶解し、4-グアニジノ安息香酸 4.62 mg (2.15 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 4.10 mg (2.15 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 2.90 mg (2.15 mmol)、トリエチルアミン 0.60 ml (4.30 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を濃塩酸 5 ml に溶解し、50°C で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を実施例 1 工程 4 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 100 mg (0.150 mmol) 収率 7%

MS (ESI, m/z) 484 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.83-2.17 (2H, m), 2.30-2.43 (2H, m), 4.11-4.32 (2H, m), 4.37-4.54 (1H, m), 7.21 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.59 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.64-7.80 (5H, m), 7.91 (1H, d), 7.95 (2H, d), 8.02 (1H, dd), 8.48 (1H, d), 9.00 (2H, br)

実施例 26 3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]-2-オキソプロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 t-ブチル[2-(1-アミノ-6-ヨードイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]カルバマートの合成

ベンジル-(6-ヨード-7-メトキシイソキノリン-1-イル)アミン 10.4 g (26.7 mmol) を酢酸 8 ml、臭化水素酸 40 ml に溶解し、140°Cで一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物を DMF 50 ml に溶解し、t-ブチル(2-プロロエチル)カルバマート 14.6 g (65.2 mmol)、炭酸カリウム 4.95 g (16.3 mmol) を加え、70°Cで一晩攪拌した。ジクロロメタンを抽出溶媒とし常法に従って処理し粗製物を得た。続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 5.6 g (13.1 mmol) 収率 45%

H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (9H, s), 3.62 (2H, dt), 4.21 (2H, t), 6.84 (1H, d), 7.12-7.18 (1H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.60 (1H, d)

工程2 2-アセチルアミノ-3-[1-アミノ-7-(2-アミノエトキシ)イソキノリン-6-イル]アクリル酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

t-ブチル[2-(1-アミノ-6-ヨードイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]カルバマート 8.0 g (18.7 mmol) を DMF 40 ml に溶解し、2-アセトイミドアクリル酸メチル 5.3 g (4.7 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 4.0 g (1.3 mmol)、トリエチルアミン 7.8 ml (56

mmol)、酢酸バラジウム460mg(1.87mmol)を加え100°Cで6時間攪拌した。溶媒を留去後、4規定塩化水素のジオキサン溶液20ml、ジオキサン20mlに溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、ジクロロメタン、1規定塩酸にて分液して得られた水相を凍結乾燥し、得られた粗製物を実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 1.7g (2.97mmol) 収率 16%

H-NMR (DMSO-d6) δ 2.00 (3H, s), 3.34-3.41 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.35-4.42 (2H, m), 7.23 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.58 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.18 (2H, br), 9.19 (2H, br), 9.88 (1H, br)

工程3 3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-アセトイミドイル-4-ビペリジルオキシ)ベンゾイルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]-2-オキソプロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセチルアミノ-3-[1-アミノ-7-(2-アミノエトキシ)イソキノリン-6-イル]アクリル酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩947mg (1.66mmol)をDMF10mlに溶解させ、4-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ビペリジルオキシ)安息香酸585mg (1.82mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩342mg (1.82mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール245mg (1.82mmol)、トリエチルアミン0.69ml (4.98mmol)を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を4規定塩化水素のジオキサン溶液10ml、ジオキサン10mlに溶解したものを室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物をエタノール10mlに溶解させ、エチルアセトイミダート塩酸塩1.0g (8.13mmol)、トリエチルアミン1ml (6.66mmol)を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を6規定塩酸10mlに溶解し、80°Cで4時間攪拌した。実施例1工程4と同様の

操作に従って表題化合物を得た。

収量 340 mg (0.446 mmol) 収率 27%

MS (ESI, m/z) 534 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.69-1.88 (2H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.40-3.64 (4H, m), 3.66-3.83 (2H, m), 4.26-4.39 (2H, m), 4.71-4.84 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.06 (2H, d), 7.16 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.85 (2H, d), 7.97 (1H, br), 8.61 (2H, br), 8.64 (1H, br), 8.91 (2H, br), 9.16 (1H, br)

実施例 27 3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-(4-ビリジル)-4-ビペリジン)カルボニルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]-2-オキソプロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

2-アセチルアミノ-3-[1-アミノ-7-(2-アミノエトキシ)イソキノリン-6-イル]アクリル酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩 937 mg (1.65 mmol) をDMF 10 ml に溶解させ、1-(4-ビリジル)-4-ビペリジンカルボン酸 474 mg (1.95 mmol)、2-クロロ-1、3-ジメチルイミダゾリニウムクロライド 452 mg (2.67 mmol)、トリエチルアミン 1.21 ml (8.06 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。実施例 1 工程 4 と同様の操作に従って精製物を得た後、6 規定塩酸 20 ml に溶解し、80 °C で 4 時間攪拌した。実施例 1 工程 4 と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 436 mg (0.618 mmol) 収率 38%

MS (ESI, m/z) 478 (MH<sup>+</sup>)

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.52-1.70 (2H, m), 1.80-1.92 (3H, m), 2.52-2.67 (1H, m), 3.14-3.32 (2H, m), 3.49-3.62 (2H, m), 4.06-4.31 (4H, m), 6.86 (1H, s), 7.13-7.21 (3H, m), 7.54 (1H, d), 7.94 (1H, br), 8.18-8.25 (3H, m), 8.62 (1H, s), 8.93 (2H, br)

実施例 28 3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-(4-ピリジル)-4-ビペリジン)カルボニルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]アクリル酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

工程1 3-[1-アミノ-7-(2-アミノエトキシ)イソキノリン-6-イル]アクリル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩の合成

t-ブチル[2-(1-アミノ-6-ヨードイソキノリン-7-イルオキシ)エチル]カルバマート2.0 g (14.6 mmol)をDMF 30 mlに溶解し、アクリル酸エチル2.5 ml (23.3 mmol)、トリエチルアミン3.2 ml (23.3 mmol)、酢酸パラジウム65 mg (0.29 mmol)を加え100°Cで4時間攪拌した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、続いて4規定塩化水素のジオキサン溶液10 ml、ジオキサン10 mlに溶解したものを室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 650 mg (1.23 mmol) 収率 26%

H-NMR (DMSO-d6) δ 1.28 (3H, s), 4.20-4.36 (4H, m), 4.48-4.56 (2H, m), 6.88 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.60 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.24 (1H, br), 8.33 (2H, br), 8.44 (1H, br), 9.24 (2H, br)

工程2 3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-(4-ピリジル)-4-ビペリジン)カルボニルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]アクリル酸 ニトリフルオロ酢酸塩の合成

3-[1-アミノ-7-(2-アミノエトキシ)イソキノリン-6-イル]アクリル酸エチル ニトリフルオロ酢酸塩650 mg (1.23 mmol)をDMF 5 mlに溶解させ、1-(4-ピリジル)-4-ビペリジンカルボン酸291 mg (1.23 mmol)、2-クロロ-1、3-ジメチルイミダゾリニウムクロライド202 mg (1.23 mmol)、トリエチルアミン0.52 ml (3.65 mm

o 1) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた粗製物を、50 °Cで一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

収量 570 mg (0.826 mmol) 収率 67%

MS (ESI, m/z) 462 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6) δ 1.46-1.69 (2H, m), 1.79-1.92 (2H, m), 2.54-2.67 (1H, m), 3.10-3.22 (2H, m), 3.44-3.67 (2H, m), 4.16-4.36 (4H, m), 6.80 (1H, d), 7.17 (2H, d), 7.59 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.04 (1H, s), 8.21 (2H, d), 8.26 (1H, t), 8.37 (1H, s), 9.12 (2H, br)

実施例29 3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-(4-ピリジル)-4-ピベリジン)カルボニルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩(化合物(i))及び3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-(4-ピリジル)-4-ピベリジン)カルボニルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]プロピオン酸メチル ニトリフルオロ酢酸塩(化合物(ii))の合成

3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-(4-ピリジル)-4-ピベリジン)カルボニルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]アクリル酸 ニトリフルオロ酢酸塩 570 mg (0.826 mmol) を1規定塩酸5mlに溶解し、Pd-C 500 mgを加え、水素存在下、一晩攪拌した。実施例1工程4と同様の操作に従って表題化合物を得た。

3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-(4-ピリジル)-4-ピベリジン)カルボニルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]プロピオン酸 ニトリフルオロ酢酸塩 収量 190 mg (0.275 mmol)、収率 33%

MS (ESI, m/z) 464 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6) δ 1.51-1.68 (2H, m), 1.79-1.92 (2H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 2.62 (2H, t), 2.99 (2H, t), 3.55 (2H, dt), 4.14-4.26 (4H, m), 7.15

(1H, d), 7.18 (2H, d), 7.56 (1H, d), 8.18-8.25 (3H, m), 8.93 (2H, br)  
 3-[1-アミノ-7-(2-(4-(1-(4-ピリジル)-4-ヒペリジン)カルボニルアミノ)エトキシ)イソキノリン-6-イル]プロピオン酸メチル  
 ニトリフルオロ酢酸塩 収量 100mg (0.141mmol)、収率 17%  
 MS (ESI, m/z) 478 (M<sup>+</sup>)  
 H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.48-1.68 (2H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 2.57-2.61 (1H, m), 2.72 (2H, t), 3.04 (2H, t), 3.17-3.28 (2H, m), 3.51-3.59 (2H, m), 3.59 (3H, s), 7.15 (1H, d), 7.19 (2H, d), 7.56 (1H, d), 7.77 (1H, s), 7.91 (1H, t), 8.17-8.26 (3H, m), 8.88 (2H, br)

### 実施例30 活性化血液凝固第X因子阻害活性の測定

評価化合物の水溶液 10 μl に pH 8.4 に調製した 100 mM トリス-塩酸緩衝液 130 μl を加え、次いでヒト活性化血液凝固第X因子 (Enzyme Research 社製) を pH 8.4 トリス-塩酸緩衝液で 0.5 ユニット / ml に調製した溶液 10 μl を加え、室温で 10 分間インキュベートした。次いで、N-ベンゾイル-L-イソロイシル-L-グルタミル-グリシル-L-アルギニル-P-ニトロアニド塩酸塩((株)ペプチド研究所 製)を pH 8.4 トリス-塩酸緩衝液で 0.8 mM に調製した溶液 50 μl を加え、吸光度を測定し、反応初速度を求めた。評価化合物の溶液の代わりに pH 8.4 に調製したトリス-塩酸緩衝液 10 μl を加えたものをコントロールとした。吸光度の測定は MICROPLATE READER Model 3550-UV (BIO RAD) を用い、405 nm の波長で 15 秒間隔で 16 分間測定した。評価化合物無添加の時の活性化血液凝固第X因子の活性(初速度)を 50% 阻害するときの評価化合物の濃度の負の対数値を求め (pIC50 と略す)、活性化血液凝固第X因子阻害活性の指標とした。代表的な化合物の活性化血液凝固第X因子阻害活性を下記表-1 に示す。

### 実施例3 1 トロンビン阻害活性の測定

評価化合物の水溶液  $10 \mu\text{l}$  に pH 8.4 に調製した  $100 \text{ mM}$  トリスー塩酸緩衝液  $130 \mu\text{l}$  を加え、次いでヒトのトロンビン（SIGMA 社製）を pH 8.4 トリスー塩酸緩衝液で  $2 \text{ ユニット}/\text{mL}$  に調製した溶液  $10 \mu\text{l}$  を加え、室温で 10 分間インキュベートした。次いで、D-フェニルアラニル-L-ビペコリル-L-アルギニル-P-ニトロアニリド二塩酸塩（第一化学薬品、S-2238）を pH 8.4 トリスー塩酸緩衝液で  $0.4 \text{ mM}$  に調製した溶液  $50 \mu\text{l}$  を加え、吸光度を測定し、反応初速度を求めた。評価化合物の溶液の代わりに pH 8.4 に調製したトリスー塩酸緩衝液  $10 \mu\text{l}$  を加えたものをコントロールとした。吸光度の測定は MICROPLATE READER Model 3550-UV (BIO RAD) を用い、 $405 \text{ nm}$  の波長で 15 秒間隔で 16 分間測定した。評価化合物無添加の時のトロンビンの活性（初速度）を  $50\%$  阻害するときの評価化合物の濃度の負の対数値を求め ( $\text{pIC}_{50}$  と略す)、トロンビン阻害活性の指標とした。代表的な化合物のトロンビン阻害活性を下記表-1 に示す。

### 実施例3 2 抗血液凝固活性の測定

抗血液凝固活性はプロトロンビン時間 (PT) 測定法を用いて決定した。PT 測定は以下に示す通りに行った。すなわち、健常人より採血を行い、 $3.8\%$  ケエン酸三ナトリウム水溶液を 10 分の 1 容量加え、遠心操作により血漿を分離した。血漿  $45 \mu\text{l}$  に評価化合物を含む DMSO 溶液  $5 \mu\text{l}$  を加え、室温で 2 分間インキュベートした。その血漿溶液を含む試験管を Sysmex CA-3000 全自動血液凝固測定装置（東亜医用電子社）に設置後、 $37^\circ\text{C}$  で 3 分間インキュベートし、Sysmex PT II (東亜医用電子社、ウサギ脳組織トロンボプラスチン、 $13.2 \text{ mM}$  塩化カルシウム)  $100 \mu\text{l}$  を加えた。PT は同装置により自動測定した。評価化合物の溶液の代わりに DMSO  $5 \mu\text{l}$  を加えたものをコントロールとし、コントロールの PT を 2 倍に延長する評価化合物濃度の負の対数値を求め (PT2 と略す)、

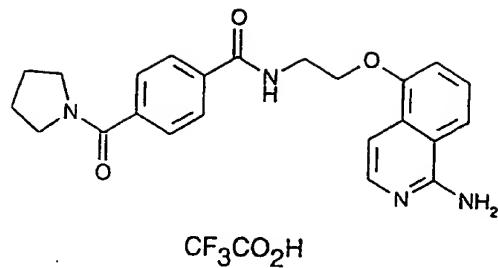
抗血液凝固活性の指標とした。

表-1

	活性化血液凝固 第X因子阻害活性 (pIC <sub>50</sub> )	トロンビン阻害 活性 (pIC <sub>50</sub> )	抗血液凝固 活性 (PT2)
実施例2の化合物	6.6	3.6	5.5
実施例16の化合物	7.1	<3.0	5.6
実施例17の化合物	6.6	3.5	—
実施例21の化合物	6.8	3.5	—
実施例23の化合物	7.6	4.8	5.6
実施例25の化合物	6.4	3.1	—
実施例26の化合物	6.7	<3.3	6.2
実施例27の化合物	6.6	<3.3	6.2

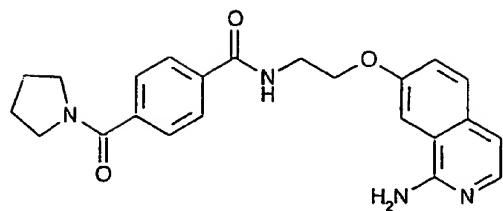
これらの結果より本発明のアミノイソキノリン誘導体は、活性化血液凝固第X因子に特異的な高い阻害活性を示すことがわかる。

次に、実施例で合成した本発明化合物の構造式を示す。



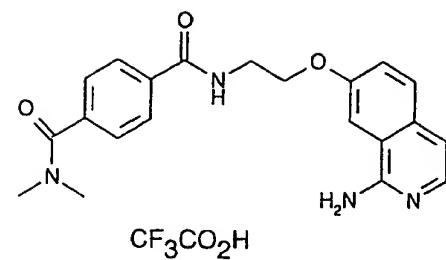
CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H

実施例 1 の化合物

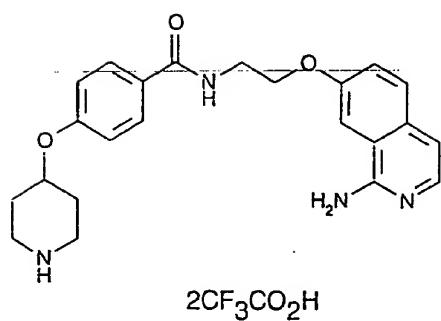


CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H

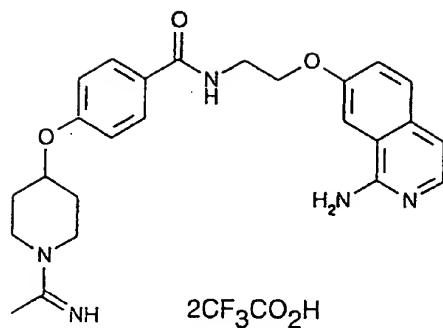
実施例 2 の化合物



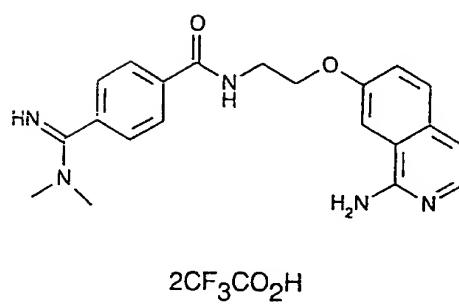
実施例 3 の化合物



実施例 4 の化合物

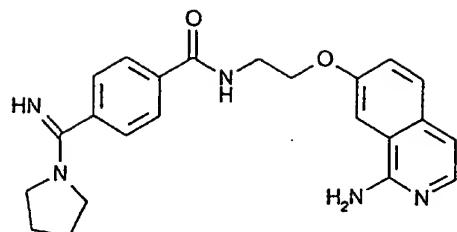


実施例 5 の化合物

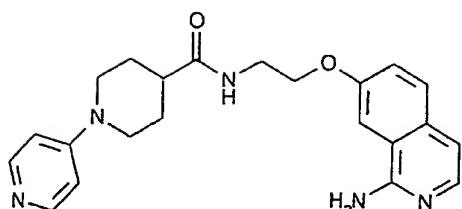


実施例 6 の化合物

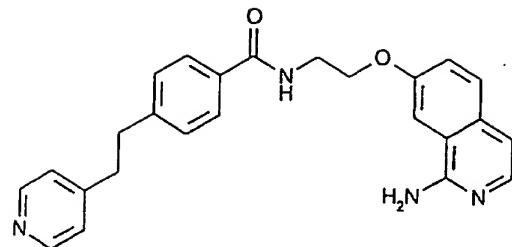
5 6

 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 

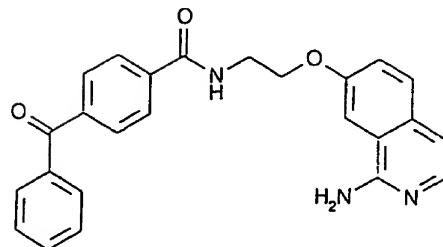
## 実施例 7の化合物

 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 

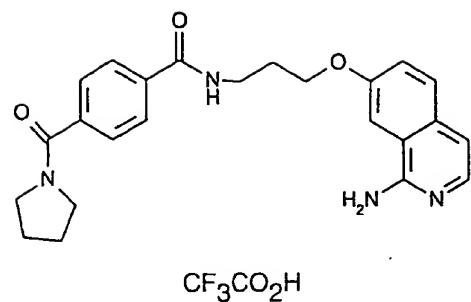
## 実施例 8 の化合物

 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 

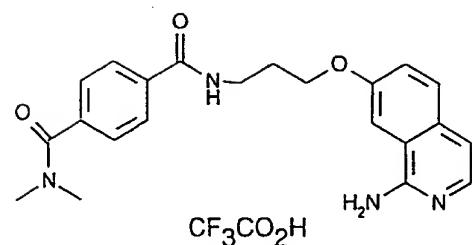
## 実施例 9 の化合物

 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 

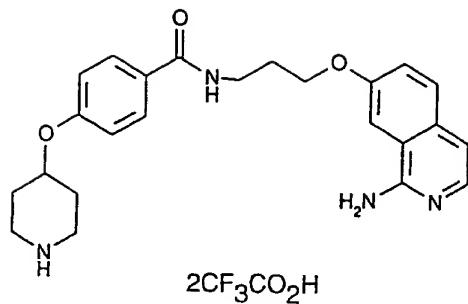
## 実施例 10 の化合物



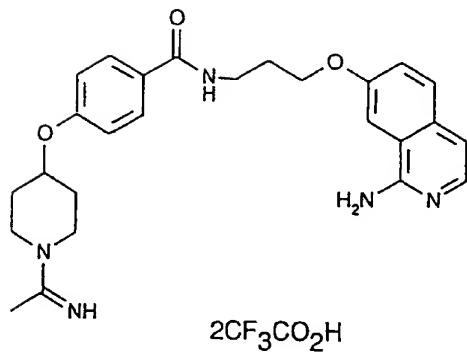
実施例 11 の化合物



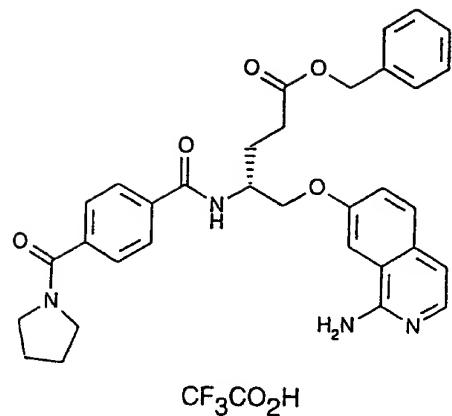
実施例 12 の化合物



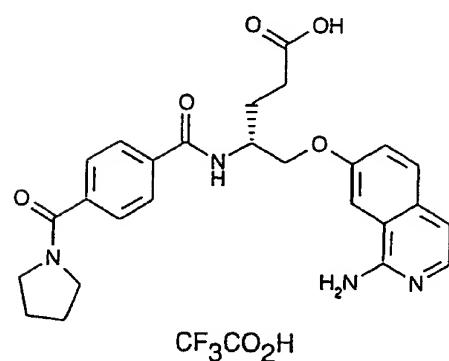
実施例 1 3 の化合物



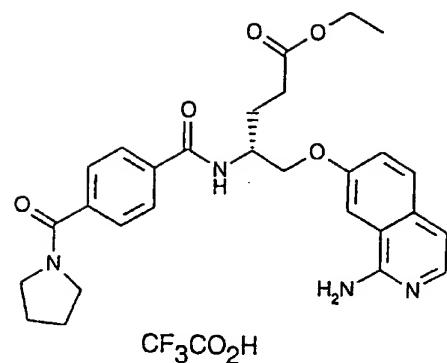
実施例 1 4 の化合物



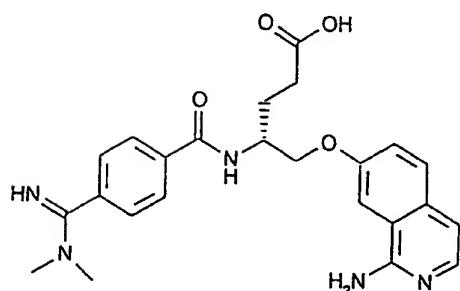
実施例 15 の化合物



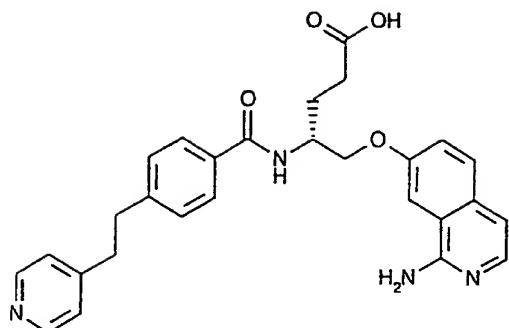
実施例 16 の化合物



実施例 17 の化合物

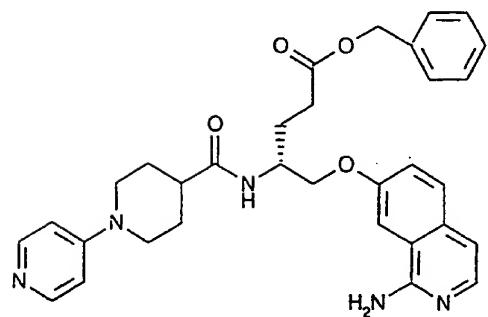
 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 

実施例 18 の化合物



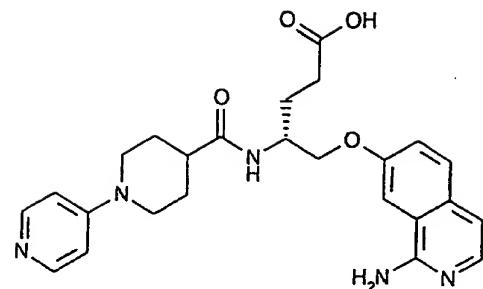
$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

実施例 19 の化合物



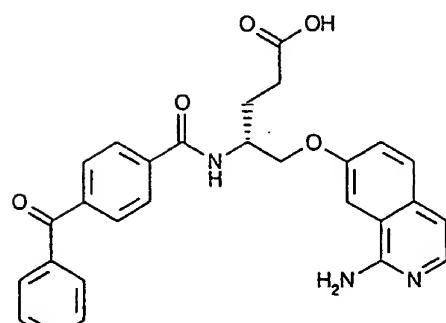
$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

実施例 20 の化合物



$2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

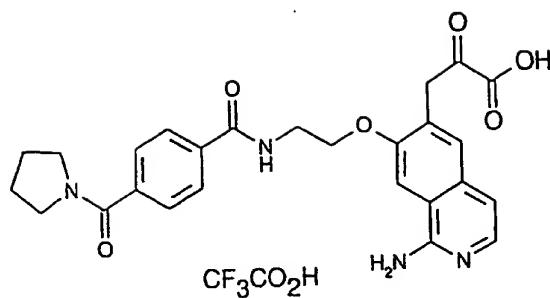
実施例 21 の化合物



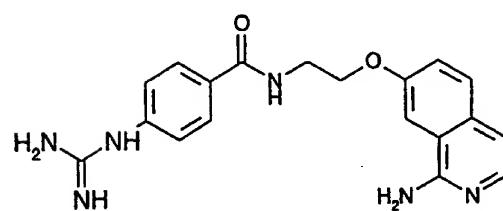
$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

実施例 22 の化合物

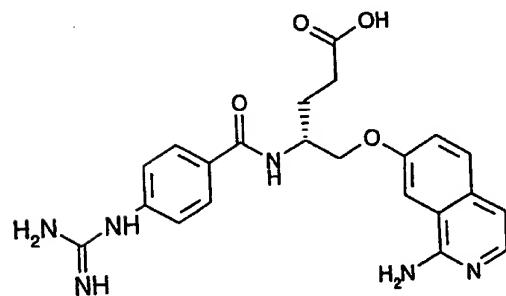
6 4



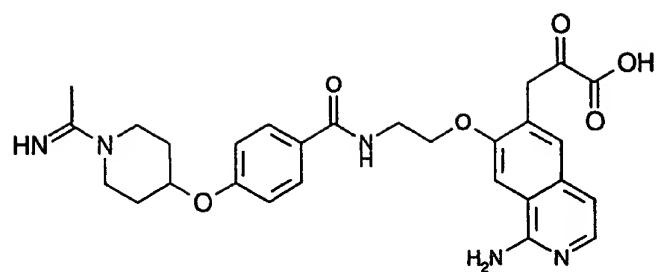
実施例 23 の化合物

 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 

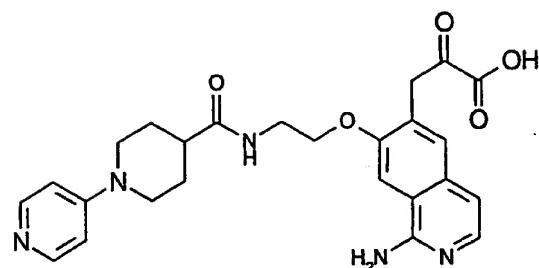
実施例 24 の化合物

 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 

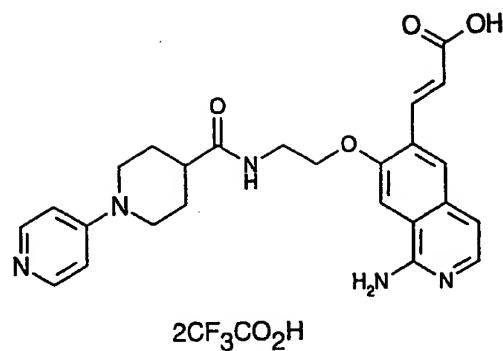
実施例 25 の化合物

 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 

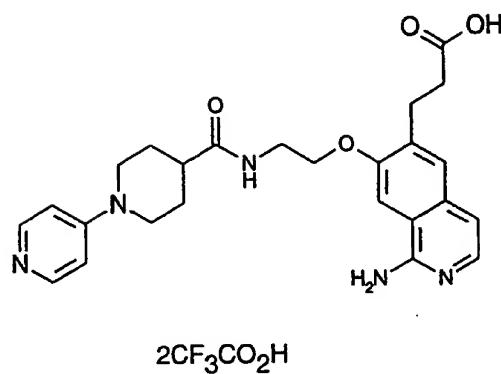
## 実施例 26 の化合物

 $2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 

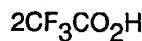
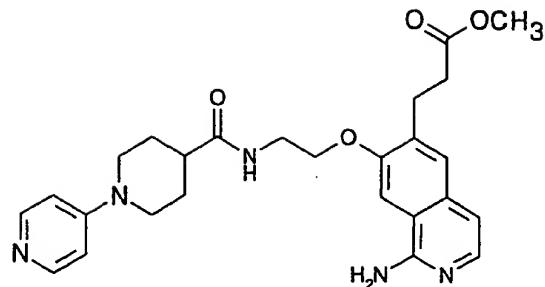
## 実施例 27 の化合物



実施例 28 の化合物



実施例 29 の化合物 (i)

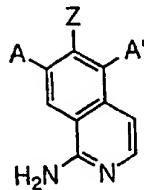


### 実施例 29 の化合物 (i i)

本発明化合物又はその塩を有効成分とする抗凝固剤は優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用に基づく抗血液凝固作用を示す。従って、本発明化合物は脳梗塞、脳血栓、脳塞栓、一過性脳虚血発作（TIA）、くも膜下出血（血管れん縮）等の脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓溶解等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓等の肺血管障害における疾患、末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、さらに人工血管術及び人工弁置換後の血栓形成、冠動脈バイパス術後における再閉塞及び再狭窄、経皮的経管式冠動脈形成術（PTCA）または経皮的経管式冠動脈再開通療法（PTCR）等の血行再建後の再閉塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成などの予防・治療剤として利用できる。

## 請求の範囲

1. 下記一般式（1）で表されるアミノイソキノリン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。



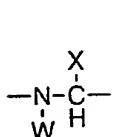
(1)

[一般式（1）中、Aは下式（2）の有機基を示し、A'は水素原子を示すか、または、A'は下式（2）の有機基を示し、Aは水素原子を示す。

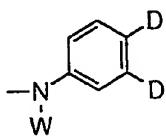
V-L-Y-

(2)

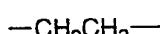
(式（2）中、Lは下式（3）から（6）のいずれかの有機基を示す。



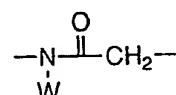
(3)



(4)



(5)



(6)

(式（3）、（4）、（6）中、Wは、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数4～10のアリール基、炭素数5～12のアラルキル基もしくは炭素数2～4のカルボキシアルキルスルホニル基を示し、式（4）中、D又はD'いずれか一方が式（2）中のYとの結合を示し、もう一方が水素原子を示す。

式（3）中、Xは、水素原子、カルボキシル基、炭素数1～3のアルコキシカルボニル基または置換基を有していてもよい炭素数1～3のアルキル基もしくは置換基を有していてもよいベンジル基を示し、置換基を有する場合の置換

基としてはカルボキシル基、炭素数2～10のアルコキシカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニルオキシ基、ビペリジルオキシ基、炭素数6～10のイミノアルキルビペリジルオキシ基、炭素数7～14のアルコキシカルボニルビペリジルオキシ基、炭素数6～8のビペリジルアルキル基、炭素数7～11のイミノアルキルビペリジルアルキル基、炭素数8～15のアルコキシカルボニルビペリジルアルキル基、ビロリジルオキシ基、炭素数5～9のイミノアルキルビロリジルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルビロリジルオキシ基、アミジノ基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、ヒドロキシル基、ハロゲノ基、インドリル基もしくは炭素数1～5のアルキル基があげられる。また式(3)中、XとWは結合して環を構成してもよく、この場合-W-X-はエチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基を示す。)

Lが式(3)から(5)のいずれかの有機基の場合、Vは、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルカンスルホニル基、置換基を有していてもよいベンゾイル、ベンゼンスルホニル、2-ナフタレンスルホニル、シンナモイル、ビペリジンカルボニル、フェニルアセチル、ピリジンカルボニル、チオフェンカルボニル、フェニルチオカルボニルもしくはベンズイミドイル基を示す。Lが式(6)の有機基の場合、Vは置換基を有しても良い炭素数4から10のアリール基を示す。

Lが式(3)～(6)のいずれかの有機基の場合において、Vが置換基を有する場合の置換基としては、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルカルバモイル基、アミジノ基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミジノ基、炭素数4～7のトリアルキルアミジノ基、炭素数1～8のアシリル基、ハロゲノ基、アミノ基、炭素数1～6のモノもしくはジアルキルアミノ基、炭素数4～6の

アリールアミノ基、炭素数2～7のアルコキシカルボニルアミノ基、炭素数1～3のアミノアルキル基、炭素数2～7のモノもしくはジアルキルアミノアルキル基、炭素数4～10のN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノアルキル基、ビペリジルオキシ基、炭素数6～9のアシリルビペリジルオキシ基、炭素数6～10のイミノアルキルビペリジルオキシ基、炭素数8～14のアルコキシカルボニルビペリジルオキシ基、ピロリジルオキシ基、炭素数5～9のイミノアルキルピロリジルオキシ基、炭素数7～13のアルコキシカルボニルピロリジルオキシ基、炭素数2～7のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数3～8のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数3～7のヒドロキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～8のアルコキシカルボニルアルケニル基、炭素数4～10のアリール基、炭素数6～12のアリールアルケニル基、炭素数1～10のアルコキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、炭素数3～8のアルキル基、炭素数4～10のアリールスルホニル基、炭素数5～12のアリールアルキル基、ビペラジンカルボニル基、炭素数7～10のイミノアルキルビペラジンカルボニル基、ビペラジンスルホニル基、炭素数6～9のイミノアルキルビペラジンスルホニル基、炭素数6～9のビペリジルアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルビペリジルアルキル基、炭素数6～9のビペリジデンアルキル基、炭素数8～12のイミノアルキルビペリジデンアルキル基、グアニジノ基、炭素数3～5のジアルキルグアニジノ基、ホスホノ基、炭素数2～9のジアルコキシホスホリル基、炭素数1～4のモノアルコキシヒドロキシホスホリル基または炭素数3～5のジアルキルグアジニノ基が挙げられる。)  
(Yは下式(7)～(13)のいずれかを示す。

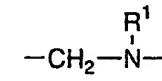
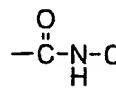
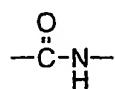


(7)

(8)

(9)

(10)



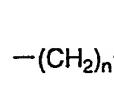
(11)

(12)

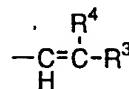
(13)

式(7)、(8)中、nは1または2の整数を示し、式(13)中、R<sup>1</sup>は水素原子、炭素数2～7のヒドロキシカルボニルアルキル基、炭素数3～8のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数3～7のヒドロキシカルボニルアルケニル基を示す。)

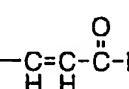
Zは水素原子、炭素数1～6のアルキル基、ハロゲノ基、アミノ基または下式(14)～(19)のいずれかを示す。



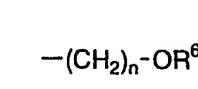
(14)



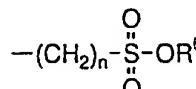
(15)



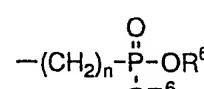
(16)



(17)



(18)



(19)

(式(14)、(17)～(19)中、nは0～3の整数を示し、式(14)中、R<sup>2</sup>は、ヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、炭素数4～10のアリール基、炭素数1～3のアルコキシル基、炭素数5～12のアラルキル基を示す。式(15)中、R<sup>3</sup>は、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、炭素数4～10のアリール基、炭素数1～3のアルコキシル基、炭素数5～12のアラルキル基を示し、R<sup>4</sup>は、水素原子、炭素数2～7のアルコキシカルボニルアミノ基、炭

素数2～7のアルキルカルボニルアミノ基を示す。式(16)中、R<sup>5</sup>は、ヒドロキシル基、アミノ基、炭素数4～10のアリール基、炭素数1～3のアルコキシル基、炭素数5～12のアラルキル基を示す。(17)～(19)中、R<sup>6</sup>は、水素原子、炭素数1～6のアルキル基を示す。)

2. 一般式(1)中、Zが水素原子、炭素数1～6のアルキル基、ハロゲノ基または式(14)、(15)のいずれかを示し、式(14)中、nが1または2の整数を示し、R<sup>2</sup>が、ヒドロキシル基、カルボキシル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、炭素数4～10のアリール基、炭素数1～3のアルコキシル基又は炭素数5～12のアラルキル基を示す請求項1記載のアミノイソキノリン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
3. 一般式(1)中、Vが置換基を有する場合の置換基が、4-ビペリジルオキシ基、1-アセトイミドイル-4-ビペリジルオキシ基、ジメチルカルバモイル基、N,N-ジメチルアミジノ基、1-ピロリジンカルボニル基、2-(4-ビリジル)エチル基、4-イミノ(ピロリジン-1-イル)基、ベンゾイル基、もしくは4-ビリジル基のいずれかである請求項2記載のアミノイソキノリン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
4. 一般式(1)中、Wが、水素原子、メチル基もしくはベンジル基のいずれかである請求項2記載のアミノイソキノリン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
5. 一般式(1)中、Xが置換基を有する場合の置換基が、ベンジルオキシカルボニル基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、エタンスルホニルオキシ基、ブタンスルホニルオキシ基、4-ビペリジルオキシ基、1-アセトイミドイル-4-ビペリジルオキシ基、1-ベンジルオキシカルボニル-4-ビペリジルオキシ基、4-ビペリジルメチル基、(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)メチル基、1-アセトイミドイル-3-ピロ

リジルオキシ基、イソプロピル基、3-インドーリル基もしくはヨウ素原子のいずれかである請求項2記載のアミノイソキノリン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

6. 一般式(1)中、Zが、水素原子、ヨウ素原子、メチル基もしくは2-カルボキシル-2-オキソエチル基のいずれかである請求項2記載のアミノイソキノリン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

7. 一般式(1)中、Zが、水素原子、式(14)で表される基(式中、R<sup>2</sup>が、ヒドロキシル基、カルボキシル基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基である)、又、式(15)で表される基(式中、R<sup>3</sup>が、ヒドロキシル基、カルボキシル基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基であり、R<sup>4</sup>が水素原子である)、

Aが式(2)で表される基、A'が水素原子、Vが、置換基を有していてもよいベンゾイル、置換基を有していてもよいビペリジンカルボニル、又は置換基を有していてもよいビリジンカルボニル、Lが式(3)又は(5)で表される基(式中、Wが、水素原子又は炭素数1~6のアルキル基を示し、Xが、水素原子、炭素数2~3のカルボキシアルキル基、又は炭素数3~10のアルコキシカルボニルアルキル基である。)、

Yが式(7)で表される基、

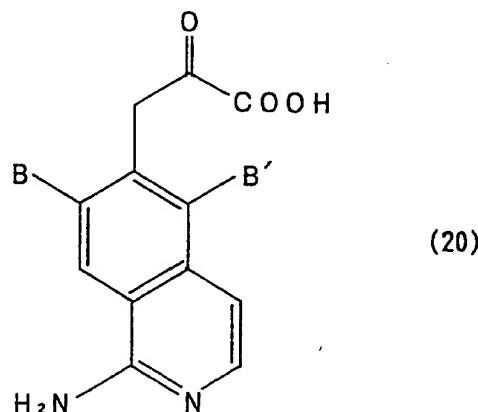
である請求項2記載のアミノイソキノリン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

8. 一般式(1)中、Zが、水素原子又は式(14)で表される基(式中、R<sup>2</sup>が、カルボキシル基である)である請求項7記載のアミノイソキノリン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

9. 一般式(1)中、Lが式(3)で表される基(式中、Wが水素原子で、Xが水素原子、カルボキシエチル基又はエトキシカルボニルエチル基である。)であ

る請求項 7 記載のアミノイソキノリン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

10. 一般式 (1) 中、Zが、水素原子又は式 (14) で表される基 (式中、R<sup>2</sup>が、カルボキシル基である) で、Lが式 (3) で表される基 (式中、Wが水素原子で、Xが水素原子、カルボキシエチル基又はエトキシカルボニルエチル基である。) である請求項 7 記載のアミノイソキノリン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
11. 下記一般式 (20) で表され、かつ活性化血液凝固第X因子に対する阻害効果を有するアミノイソキノリン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。



[式中、B又はB'のいずれか一方が油溶性有機基を表し、残りの基が水素原子を表す。]

12. 油溶性有機基が、請求項 1 記載の式 (2) で表される請求項 7 記載のアミノイソキノリン誘導体又はその医薬的に許容しうる塩。
13. 請求項 1、11 又は 12 記載のアミノイソキノリン誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬組成物。
14. 請求項 2 ~ 10 のいずれか 1 項記載のアミノイソキノリン誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬組成物。
15. 請求項 1、11 又は 12 記載のアミノイソキノリン誘導体またはその塩を有

効成分として含有する抗血液凝固剤または血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

16. 請求項2～10のいずれか1項記載のアミノイソキノリン誘導体またはその塩を有効成分として含有する抗血液凝固剤または血栓もしくは塞栓の予防・治療剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP99/01309
---

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl <sup>6</sup> C07D217/24, 401/12, 401/14, A61K31/47
--

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
--------------------

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>6</sup> C07D217/24, 401/12, 401/14, A61K31/47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-80569, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 22 March, 1994 (22. 03. 94) & WO, 94/5290, A1	1-16
A	JP, 61-172861, A (Merrell Dow Pharmaceutical Inc.), 4 August, 1986 (04. 08. 86) & US, 4584379, A & EP, 189818, A	1-16
PA	WO, 98/47876, A1 (AKZO NOBEL N.V.), 29 October, 1998 (29. 10. 98) (Family: none)	1-16

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

• Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier document but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 21 June, 1999 (21. 06. 99)	Date of mailing of the international search report 29 June, 1999 (29. 06. 99)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/01309

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))  
Int. Cl° C07D 217/24, 401/12, 401/14, A61K 31/47

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))  
Int. Cl° C07D 217/24, 401/12, 401/14, A61K 31/47

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN)  
REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 6-80569, A (旭化成工業株式会社), 22. 3月. 1994 (22. 03. 94) &WO, 94/5290, A1	1-16
A	J P, 61-172861, A (メレルダウファーマスティカル ズ インコーポレーテッド), 4. 8月. 1986 (04. 08. 86) &US, 4584379, A &EP, 189818, A	1-16
PA	WO, 98/47876, A1 (AKZO NOBEL N. V.), 29. 10月. 1998 (29. 10. 98) (ファミリーなし)	1-16

C欄の続きにも文献が例挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願
- の日の後に公表された文献
- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 06. 99

国際調査報告の発送日

29.06.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

星 里子 系召 美 印

4 P

8217

電話番号 03-3581-1101 内線 3491